

Федеральное агенство по образованию

## **ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Учебное пособие для вузов

Ю.А. Куликов, И.В. Чеснокова

Воронеж – 2006

Утверждено Научно-методическим советом фармацевтического факультета «24» октября 2006 года, протокол №6

Рецензент д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ВГМА  
Семенкова Г.Г.

Учебное пособие подготовлено на кафедре экспериментальной и клинической фармакологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета д.м.н. проф. Куликовым Ю.А. и к.м.н. доц. Чесноковой И.В.

В учебном пособии отражены основные положения фармакотерапии внутренних болезней человека. Содержание пособия определяется примерной программой по дисциплине «клиническая фармакология (фармакотерапия)» и рассчитано на студентов фармацевтических факультетов и фармацевтических вузов.

Рекомендуется для самостоятельной работы студентов 4-го курса дневной и 5-го курса очно-заочной форм обучения высшего профессионального образования (дисциплина «Клиническая фармакология (фармакотерапия)»).

Для специальности 060108(040500) - Фармация

Учебное издание

**Куликов Юрий Анатольевич**  
**Чеснокова Ирина Владимировна**

**ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ**  
(конспекты лекций)

Учебное пособие для вузов

**Содержание**

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
1. Фармакотерапия как важнейший метод лечения .....	6
2. Пневмонии .....	18
3. Туберкулез .....	26
4. Бронхиальная астма .....	35
5. Атеросклероз .....	42
6. Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) .....	46
7. Ишемическая болезнь сердца .....	53
8. Нарушения ритма сердца .....	58
9. Сердечная недостаточность .....	64
10. Кислотозависимые болезни желудочно-кишечного тракта .....	73
11. Гепатит, желчнокаменная болезнь, холецистит .....	85
12. Панкреатит .....	91
13. Анемии .....	94
14. Нарушения гемостаза .....	100
15. Сахарный диабет .....	107
16. Гипертиреоз (тиреотоксикоз) и гипотиреоз .....	116
17. Ревматизм .....	122
18. Ревматические болезни .....	125
19. Неврозы и психозы .....	133
20. Нарушения мозгового кровообращения .....	148

**Список сокращений:**

Аб - антибиотик  
АГ - артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АДс – систолическое АД  
АДд – диастолическое АД  
АК – антагонист (ы) кальция  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
БА – бронхиальная астма  
БАБ – бета-адреноблокаторы  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДТЗ – диффузный токсический зоб  
ЖКБ – желчно-каменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИАПФ – ингибитор (ы) АПФ  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КФ – клиническая фармакология  
ЛП – липопропротеид (ы)  
ЛС – лекарственное (ые) средство (ва)  
МЗ РФ - министерство здравоохранения Российской Федерации  
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты  
НК – недостаточность кровообращения  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
ПЭ – побочный (ые) эффект (ы) ЛС  
РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа  
РГНТ - реакция гиперчувствительности немедленного типа  
РЛС – Регистр Лекарственных Средств  
СД – сахарный диабет  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ССС – сердечно-сосудистая система  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФД – фармакодинамика ЛС  
ФЗ РФ – федеральный закон Российской Федерации  
ФК – фармакокинетика ЛС  
ФР – фактор риска  
ФТ - фармакотерапия  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭКГ – электрокардиограмма(графия)  
ЭхоКГ – эхокардиограмма(графия).

## Введение

Учебное пособие в краткой форме содержит основные положения лекций по фармакотерапии внутренних болезней человека, читаемых авторами студентам-провизорам фармацевтического факультета ВГУ. Лекции составлены в соответствии с примерной программой по дисциплине «клиническая фармакология (фармакотерапия)», утвержденной департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Минобрнауки России (2002), а также в соответствии со стандартами МЗ РФ по лечению отдельных болезней.

Пособие призвано облегчить усвоение студентами-провизорами вопросов фармакотерапии, овладение ими методологии выбора лекарственных препаратов при лечении внутренних болезней человека, способность понимать и предвидеть лечебную тактику клинициста, оказание ему помощи в выборе лекарственных средств и в оценке безопасности проводимой фармакотерапии. С этой целью в пособии приводятся:

- определения болезней, их общепринятые аббревиатуры;
- этиология и патогенез болезней;
- цели, принципы, стратегия и схемы лечения;
- сведения по фармакокинетике и фармакодинамике используемых лекарственных средств;
- принципы контроля эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии;
- сведения по использованию, там, где это оправдано, фитопрепаратов;
- литература для самостоятельной работы.

## 1. Фармакотерапия как важнейший метод лечения

Начало образования состоит в исследовании слов (Антисфен, 445-360 до н.э.).

### 1. Этапы развития химиотерапии и клинической фармакологии:

1803 г. – выделен морфий (Сертур).

1819 г. – выделен кофеин.

1811 г. – Б. Куртуа получил йод (из золы морских водорослей).

1832 г. – выделен кодеин.

1860 г. – Ф.Хофман выделил ацетилсалициловую кислоту (из ивы).-

1867 год – впервые в клинике применен синтетический препарат амилнитрит.

1870-ые годы – синтезирован нитроглицерин.

1909/10 г.- синтезирован сальварсан (п. Эрлих).

1912 г. – выделены витамин В<sub>1</sub> (К. Функ).

1922 г. - открыт инсулин; 1928 г. - раскрыта его структура; 1955 г. – осуществлён его синтез.

1928 г. – открыт пенициллин (А. Флеминг); 1941 – Г.Флори и Э. Чейни выделили его и испытали на животных.

1932 год – Пауль Мартини опубликовал работу «Методология терапевтического исследования», в которой предложены термины: клиническая фармакология, исходное состояние, плацебо, контрольная группа, определены методика проведения клинических испытаний ЛС, требования к протоколу исследования, размерам выборок, критериям оценок эффективности ЛС, сделаны первые попытки к рандомизации.

30-40-ые годы XX века - начало фармакологической революции или «лекарственного взрыва».

1935 год Г. Домагк (Domagk) синтезировал первый сульфаниламидный препарат — пронтозил, известный в нашей стране как «красный стрептоцид».

1939- выделен грамицидин;

1942 –получен стрептомицин, 1945 – хлортетрациклин, 1947- левомицетин.

1950 – описано более 100 антибиотиков.

1950-ые годы – оформляется психофармакология. 1952 г. – открыт аминазин.

60-70-ые годы XX века – сделаны большие открытия в области фармакотерапии сердечно-сосудистых болезней.

1963 г. – создан ноотропил (К. Джурджиа).

1964 год – принята Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (в последующем – ВОЗ) по проблеме методологии клинических испытаний.

1990 год – Европейским Экономическим Сообществом приняты Правила GCP, утверждённые ВОЗ. Затем ВОЗ приняла Правила GMP и GLP.

1997 год – ВОЗ приняла концепцию жизненно важных ЛС как «наиболее важных, незаменимых и необходимых».

1997 год – Приказом МЗ РФ введена врачебная специальность «клиническая фармакология» (КФ); одновременно КФ как дисциплина введена в курс обучения врачей и провизоров.

2000 год – в РФ создан Формулярный комитет.

## 2. Доказательная медицина

– медицина, основанная на доказательствах; концепция стратегии лечения на основе методически безупречных исследований, включающих анализ стоимости лечения; стратегия создания научно обоснованных формуляров, или терапевтических стандартов (формулярной системы(1990, 1992, 1997).

**Формулярная система** *systema formuláris* (нем. F

модель, форма, положение, система правил) – учетная карточка; типовое предписание (руководство), определяющее оптимальный порядок действий. В 2000 г. МЗ РФ утвердил первое издание “Формуляра” (Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств), в 2001 г. – второе издание.

**Медицинский (терапевтический) стандарт** – унифицированная программа диагностики и лечения. Включает в себя: шифр болезни (МКБ X), определение болезни, перечень обязательных и дополнительных исследований, характеристики лечебных мероприятий, требования к результатам лечения, требования к продолжительности амбулаторного и стационарного лечения.

## 3. Основные понятия клинической фармакологии.

**Клиническая фармакология (КФ)** – раздел фармакологии, посвященный изучению влияния лекарственных средств (ЛС) на организм больного человека, или человека, находящегося в особых состояниях, требующих длительного применения ЛС.

**Лекарство** (греч. *pharmakon*, V-IV в.в до н.э.):

-символ целей, преследуемых медициной и возможностей, которыми она располагает для достижения этих целей;

-вещество или продукт, которые употребляются или предназначаются к употреблению для того, чтобы благоприятно повлиять на физиологическую систему или изменить патологическое состояние реципиента» (ВОЗ, 1967).

В профессиональной речи медицинского работника термин «лекарство» применяется только в торжественной речи и при общении с пациентом.

**Лекарственное**

*ntia phar-*

*utica* -вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью - объект клинического испытания (клинический образец);

- лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение, полученное методом синтеза, или биологически

активное вещество, выделенное в индивидуальном виде (индивидуальное химическое соединение) путем специальной обработки из растительного, минерального, животного сырья, а также продуктов жизнедеятельности бактерий и грибов. Синоним: **фармацевтическая субстанция**.

isor (лат. предшественник) – вещество, используемое при производстве лекарственных веществ.

**Медикамент** (лат. medicamentum - волшебное питье) – синоним понятия «лекарственное средство».

**Лекарственный препарат (ЛП)** – дозированное лекарственное средство, готовое к применению (ФЗ №86 «О лекарственных средствах» с изменениями от 2 января 2000 г.); ЛС в виде определенной лекарственной формы.

**Лекарственное растительное сырье – ЛРС** - растительное сырье, разрешенное уполномоченным на то органом в установленном порядке для медицинского применения. В Государственном реестре лекарственных средств – около 300 видов ЛРС и примерно 700 лекарственных препаратов из ЛРС. Аптечный ассортимент ЛРС включает более 100 наименований. Разрешается отпуск больным без рецепта врача около 80 видов. Недопустимы слова: фармацевтический препарат, медпрепарат, лечебное средство.

**Лекарственный сбор species** - твердая ЛФ, смесь нескольких видов измельченного или цельного лекарственного растительного сырья, иногда с добавлением ЛС, для приготовления настоев отваров, предназначенных для внутреннего и наружного применения. Часто лекарственные сборы называют «чаями» с указанием на характер их терапевтического действия.

**Трава (лекарственная) herba (medicinalis)** – высушенные листоносные и цветоносные стебли, цветки, иногда плоды и корни травянистых растений.

**Лекарственное средство (ЛС) remedium** – вещество химического, минерального, животного или растительного происхождения, допущенное для медицинского применения соответствующим государственным органом (в РФ – Фармакологическим комитетом МЗ); вещество, применяемое для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученное из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий.

**Готовое ЛС remedium expeditum (sive paratum)** – ЛС заводского изготовления.

**Экстемпоральное ЛС remedium extemporalis** – ЛС, изготавливаемое непосредственно в аптеках по рецептам врачей (экстемпоральная рецептура): микстуры, мази, порошки, глазные капли, растворы, растворы для инъекций (ГФ XI, вып.2, С. 60).

ntum – ЛС, приобретающее активность после расщепления в организме человека на активные составные части.

**Бренд remedium recens** – новое ЛС; **оригинальный ЛП** – любое ЛС в течение 3-х лет от начала регистрации и промышленного выпуска (в те-

чение действия патентной защиты; за рубежом – в течение «нескольких лет».

**Дженерик** *generique* (франц.) – **общее ЛС**, воспроизведенное лекарственное средство - любое ЛС, поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальное лекарственное средство (ФЗ РФ №86 «О лекарственных средствах»);

- воспроизведенное ЛС, воспроизведенный ЛП; лекарственный продукт (препарат), обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛП аналогичного состава, выпускаемый иным (нежели разработчик «бренда») производителем без лицензии разработчика. Допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального ЛП, как правило, на основании регистрационного досье сокращённого объёма. С 2004 года появились новые понятия: «брендерированные дженерики» - в розничном секторе и «дженериковые дженерики» - в ЛПУ.

**(СО)** *dium rtis* [лат. *remedium* лекарство] – лекарственное вещество определённой степени чистоты, используемое для выполнения сравнительной оценки лекарственных препаратов (в 2003 году в РФ изготовлено 170 СО).

**Оригинальное ЛС, опережающее мировой уровень** – ЛС, превосходящее отечественные и зарубежные аналоги.

**Оригинальное ЛС, соответствующее мировому уровню** – ЛС, сопоставимое с лучшими зарубежными, но превосходящее отечественные аналоги.

**Вспомогательные ЛС** *adjumentum* – компоненты ЛС, помогающие получить нужную лекарственную форму (ЛФ), усилить или ослабить действие основного вещества.

**МНН - Международное Непатентованное Название** (INN - International Nonproprietary Names) – название с ориентировкой на его принадлежность к какой-то химической группе (за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится ЛВ, составляющее действующую основу ЛС).

**Фирменное (патентованное, торговое) название ЛС** – отражает, как правило, показания, мишени воздействия. Это коммерческая собственность фармацевтической фирмы. Одно ЛС может иметь несколько фирменных названий. Отличаются они составом вспомогательных средств, технологией изготовления или формой выпуска.

**Стандартный образец (СО)**– вещество, применяемое для контроля качества лекарственных средств, с которым проводят сравнение испытуемых ЛС при проведении их анализа физико-химическими или биологическими методами.

СО условно разделяют на химические и биологические.

**Государственный стандартный образец (ГСО)**– стандартный образец, параметры качества которого регламентируются фармакопейной

статьёй, утвержденной в установленном порядке (ГФ XI, вып.2, с.60). Номенклатура ГСО включает около 140 наименований ЛВ.

**Рабочий стандартный образец (PCO)** лекарственного средства – образец серийной субстанции, отвечающий требованиям соответствующего стандарта качества лекарственных средств (ГФ XI, вып.2, с.60. Номенклатура включает PCO – 319 серийных ЛВ. Их применение отражено в НТД на 650 ЛС. PCO может использоваться в анализе готовых лекарственных форм.

**Стандартный образец вещества-свидетеля (COBC)** – ГСО и PCO – вещества, специально изготовленные в порядке, предусмотренном частной фармакопейной статьёй (ГФ XI, вып.2, с.60).

**Серия ЛС** - определенное количество ЛС, полученного в результате одного технологического цикла. Основным требованием к серии является её однородность.

**Плацебо** placebo (лат. placere нравится) – “пустышка”; индифферентное вещество, имитирующее по форме и вкусу какое-либо ЛС. Используется в качестве «нулевого» эталона в клинических исследованиях (КИ) ЛС или для осуществления морального и суггестивного эффекта. Эффект плацебо достигает 30-50%!

**Лекарственный препарат (ЛП)** praeparatum medicinale – лекарственное вещество или синтетическое ЛС в конкретной лекарственной форме (ЛФ). В фармацевтической химии приравнивают понятия ЛП и ЛВ. Часто – это синоним ЛС или пролекарства.

**Новый ЛП** – препарат, содержащий химическое соединение, ранее не применявшееся в медицине, или тот, который предлагается применять в новых дозировках или при новых медицинских показаниях.

**Лекарственный образец (ЛО)** specimen remedii – образец ЛС, находящийся в продаже.

**Эквивалентность ЛП** – понятие-аналог взаимозаменяемости ЛП. Может быть фармакокинетической (фармацевтической), биологической (биоэквивалентность) и терапевтической.

**Фармакокинетическая биоэквивалентность** – степень биодоступности различных ЛП, являющихся фармацевтическими эквивалентами, вводимых в одной и той же молярной дозе и одним и тем же способом.

**Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность) ЛП** - понятие, производное от биодоступности (степень биодоступности) – способность ЛП обеспечивать одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма. О биоэквивалентности двух ЛС можно говорить при условии, если у эталонного и контрольного ЛП (дженерик) интервалы отличий показателей  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $MRT$  находятся в пределах 80-120%.

Законодательство не требует от производителя воспроизведенного препарата проведения испытаний на биоэквивалентность.

**Терапевтическая эквивалентность** (имеет определяющее значение) - биоэквивалентность, подтвержденная ФД-характеристиками и кли-

ническими испытаниями. ЛП терапевтически эквивалентны, если препарат сравнения содержит ту же активную субстанцию или ЛВ, что и эталонный, а по результатам клинических испытаний обладают одинаковой эффективностью и безопасностью. Наибольшие сложности возникают в замене ЛП с узким терапевтическим индексом (варфарин, дигоксин, карбамазепин, циклоспорин и др.). Таблиц взаимозаменяемости дженерических препаратов в РФ не существует. В Интернете существуют таблицы из базы FDA (Electronic Orange Book FDA): категория А – препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с рекомендуемыми ВОЗ, для сравнения с оригинальными препаратами; категория В – ЛС, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. В соответствии с приказом №328 МЗ РФ от 23.08.99 замена ЛП в рамках ДЛЮ может быть произведена, если разница в цене ЛС не превышает 30%.

**Фармакотерапевтическая классификация ЛС** – группировка ЛС по применению (для лечения отдельных болезней, групп болезней или болезней определенных систем организма); комбинированная классификация ЛС с делением их на разряды, классы, группы, подгруппы, подподгруппы.

**Разряд ЛС** – критерий его – взаимодействующая система организма.

**Класс ЛС** – критерий его – характер вызываемого клинического эффекта.

**Группа ЛС** – критерий её – характер биохимического объекта и биохимического эффекта (блокирование каналов, рецепторов, ферментов; замедление или ускорение биохимических процессов и т.п.).

**Подгруппа ЛС** – критерий её – характер взаимодействующей биохимической субструктуры (селективное блокирование или стимулирование каналов, рецепторов).

**Лекарственное взаимодействие** со *titio* *utica* - понятие, объединяющее все виды фармакодинамических, фармакокинетических и фармацевтических взаимодействий ЛС при их одновременном или последовательном применении, совмещении в одной форме.

**Принцип «двухфазного эффекта ЛС»** («гормезис, закон Арндта-Шульца) - противоположный эффект малых и больших доз ЛС.

**Феномен «отдачи»** - растормаживание при внезапном отмене ЛС процесса или реакций, подавленных ранее его приемом.

**Феномен отмены** – явление, противоположное феномену «отдачи».

**Кумуляция** - накопление (негативного) эффекта ЛС.

**Лечение** – воздействие на больного с целью излечения (идеально) или улучшения качества жизни (реально). Лечение может проводиться амбулаторно *medicatio ambulatoria* и стационарно *medicatio stationaria* (т.е. с пребыванием на больничной койке).

**Формы лечения (лечебных воздействий):**

- лекарственные (фармакотерапия)
- физические (физиотерапия, оперативное лечение)
- психические (психотерапия)

-комбинированное лечение.

**Фармакотерапия (ФТ)** – лечение с помощью лекарственных средств (ЛС).

#### **4. Виды, этапы, критерии фармакотерапии (ФТ).**

Виды ФТ: этиотропная, патогенетическая, заместительная, симптоматическая, паллиативная.

**Этиотропная ФТ** – воздействие на этиологический фактор, перво-причину болезни (устранение его, ограничение возможности оказывать повреждающее действие: химио- и антибиотикотерапия (-цидная и статическая), фаготерапия – назначение бактериофагов (вирусов, пожирателей бактерий), серотерапия – назначение иммунных сывороток, иммуно-(гамма)-глобулинов, интерферонотерапия, вакциноотерапия.

**Патогенетическая ФТ** - ликвидация или ограничение патологического процесса, усиление процессов саногенеза: устранение интоксикации (дезинтоксикация); иммунокоррекция; воздействие на патологические процессы: воспалительный, опухолевой и др.

**Заместительная ФТ** *pharmakotheapia* – использование ЛС для возмещения дефицита естественных биогенных веществ (витаминов, гормонов, ферментов и др.).

**Симптоматическая ФТ** - устранение или ограничение отдельных, чаще тягостных, симптомов болезни.

**Паллиативная ФТ** – (фр. *palliative* временный; лат. *pallare* прятать, сглаживать – полумера, не обеспечивающая полного решения задачи) - временное облегчение страданий неизлечимого больного.

**«Профилактическая терапия»** - понятие используется, но является абсурдным, т.к. лечить можно только больного человека. Правильнее говорить о профилактическом применении ЛС. Применение ЛП возможно также с диагностической целью.

**«Общеукрепляющая» терапия** – восстановление нарушенных звеньев адаптационной системы организма. Осуществляется лекарственное воздействие (в виде стимуляции) на интегративные системы организма: нервную, эндокринную, иммунную, а в последнее время – на биоценоз кишечника. Часто это воздействие прикрывается понятием цитопротекции (кардио-, гепато-, нефропротекции и т.д.). Оно редко имеет под собой серьезную научную базу, а возможные положительные эффекты равны эффектам плацебо.

В терапии реализуется индивидуальный принцип: «Лечить не болезнь, т.е. не болезнь вообще, а болезнь конкретного человека». Это требует учёта: периода болезни, её формы, тяжести течения, реактивности организма, состояния его защитных сил (иммунных и неспецифических), возраста.

**Фитотерапия** - лечение лекарственными растениями.

**Фармакотерапия (ФТ)** - лечение с помощью ЛС.

**Этапы ФТ:**

1.– Принятие решения о необходимости лечения.

2. Определение цели и задачи лечения.
3. Выбор наилучшего ЛС.
4. Определение дозы и способа введения ЛС.
5. Выбор методов контроля эффективности лечения.
6. Получение сведений об эффектах ЛС, в том числе неблагоприятных.
7. Определение соотношения «польза – риск» (безопасности лечения).
8. Определение критериев прекращения использования ЛП.

**Лекарственная болезнь** (Е.А.Аркин, 1901) – болезнь, этиологическим фактором которой является ЛС.

**Фармакодинамика** *pharmacodynámica* – эффекты, вызываемые лекарственным средством, а также изучающий их раздел фармакологии.

**Фармакологическое взаимодействие (ФВ)** *correlatio pharmacodynámicum* – конкуренция за рецептор или медиаторы, приводящая к изменению фармакологического эффекта одного или нескольких лекарственных средств (Л.С.) при их одновременном или последовательном применении; конечный результат Ф.В. может быть синергичным, антагонистичным или нейтральным.

**Фармакокинетика** *pharmacokinética* – процессы поступления в организм, распределения, депонирования, связывания с белками, трансформации и выведения лекарственных веществ и раздел фармакологии их изучающий.

**Биологическая доступность (биодоступность) ЛС** - степень всасывания ЛВ из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит; способность ЛС достигать системного кровотока: **высокая** = 60-100 %, **средняя** = 30-60 %, **низкая** < 30 %. В последнем случае ЛС лучше вводить инъекционно. Биодоступность при в/в введении = 100 %, при других – всегда < 100 %.

Биодоступность зависит: от скорости кровотока в печени, от печеночного клиренса – эффекта первого прохождения через печень (пресистемной элиминации), от емкости ферментных систем печени. Емкость ферментных систем печени не является постоянной величиной. Чем больше доза ЛС, тем меньше емкость ферментных систем печени (вследствие насыщения их лекарственным средством).

**Реальная или абсолютная биодоступность** – часть дозы ЛС при внесосудистом введении, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма.

**Относительная биодоступность ЛС** - степень всасывания ЛС из испытуемого препарата и из препаратов сравнения. Определяется для различных серий препаратов, выпущенных различными производителями, для различных ЛФ. В последнем случае ЛС лучше вводить инъекционно.

**Биоэквивалентность ЛП** - понятие, производное от биодоступности – степень биодоступности – способность ЛП обеспечивать одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма; степень фармакокинетической и фармакодинамической биодоступности ЛП.

**Фармакокинетическая биоэквивалентность** – степень биодоступности различных ЛП, являющихся ФЦ эквивалентами, вводимых в одной и той же молярной дозе и одним и тем же способом.

**Системный кровоток** – кровоток в большом круге кровообращения.

**Побочное действие (ПД) ЛС** – любые нежелательные эффекты (нежелательные лекарственные реакции - **НЛР**), которые возникают при использовании стандартных доз ЛС»: функционально- метаболический и токсический эффекты ЛС, идиосинкразия, аллергические реакции, лекарственная зависимость, устойчивость, непрогнозируемые эффекты, обусловленные изменением функционального состояния пациента, синдромами отмены, обкрадывания, рикошета, лекарственной толерантности (сенситизации и парамедикаментозные), аллергические и псевдоаллергические реакции; тератогенность; осложнение фармакотерапии; патологическая реакция организма, возникающая при приеме обычных доз ЛП, используемых для профилактики, диагностики, лечения болезней или коррекции физиологической функции.

Синонимы ПД: побочные (вредные) эффекты (ПЭ), побочные реакции, ятрогенные эффекты, осложнения лекарственной терапии, лекарственно-ассоциированные эффекты, лекарственно-обусловленные эффекты (болезни), сопутствующие эффекты.

Понятие «**нежелательное явление**» в фармацевтическом маркетинге шире НЛР. Компания-производитель (или продавец) ЛП не несет юридической ответственности за возможные НЛР, если они освещены в информационном листке – вкладыше (информационной брошюре), но несет за них моральную и материальную ответственность. НЛР могут быть ожидаемыми и неожиданными, выраженными, клинически значимыми, особо значимыми (угрожающими жизни, вызвавшими смерть, потерю трудоспособности и др).

При вакцинации понятия «побочные эффекты» и «осложнения» при введении вакцин различают более четко, а именно, «осложнения» вакцинации - это тяжелые ПЭ.

(ЛС) – поражение организма в результате использования ЛС в дозах, превышающих оптимальные.

- способность вещества, действуя на биологические системы, вызывать их повреждение или гибель; параметры веществ, способных вызвать отравление или гибель организма.

**«Ятрогенные» болезни** – болезни, внушённые врачом (речью), вызванные действием или бездействием врача.

**Сопутствующие эффекты** – понятие, в которое часто вкладывают значение не столько нежелательных, сколько «бесполезных», но безвредных при лечении данного больного эффектов. Например, аспирин – жаропонижающий, анальгетический, противовоспалительный и антикоагулянтный эффекты. Один из них можно рассматривать как «сопутствующий».

**Патогенетическая классификация побочных эффектов ЛС:**

**А** – связанные с фармакологическими свойствами ЛС предсказуемые (частые): токсические осложнения (абсолютная или относительная передозировка); развитие иммунодефицита и угнетение нормальной микрофлоры кишечника, кожи, дыхательных путей; взаимодействие ЛС;

**В** – связанные с лекарственной непереносимостью (нечастые, непредсказуемые): аллергия, идиосинкразия.

**С** – связанные с длительным применением ЛС: лекарственная зависимость (психическая, физическая).

**Д** – канцерогенное, тератогенное (фето- и эмбриотоксичность), мутагенное действие – развитие злокачественных опухолей, врождённых уродств.

**Тератогенность** – нарушение эмбриогенеза под влиянием ЛС., физических, химических, биологических факторов, приводящее к аномалиям развития.

Тератогенные эффекты тем выше, чем выше митотическая активность ткани.

**Тератогенные эффекты делят на пять категорий:**

**А** – тератогенность не выявлена, но не исключается.

**В** – тератогенность не выявлена в фармакологических испытаниях, но и клинических данных нет.

**С** – ЛС оказывает неблагоприятное действие на плод в КИ, но адекватного клинического опыта нет.

**Д** – тератогенность есть, но необходимость применения ЛС выше риска поражения плода.

**Х** – препараты с доказанной тератогенностью, противопоказаны при беременности.

**Проблемы рациональной фармакотерапии** - это проблемы выбора ЛС, выбора принципов и методов оценки его эффективности и безопасности, а также фармакоэкономической целесообразности.

**Принципы выбора ЛС:**

-на основе персонального клинического опыта (риск – пристрастность!)

-на основе контролируемых КИ (ДМ) (риск – шаблонность!)

Критерии рациональности: эффективность, безопасность, экономичность.

Целесообразность выбранной технологии лечения: обеспечение высокой комплаентности, обеспечение рациональности.

**Эффективность ЛС** (действенность) – это доказанное действие данного ЛС или методики лечения в контролируемых исследованиях и в условиях широкого применения в клинике.

**Методы оценки эффективности ЛС:**

-изучение прямого влияния ЛС на клиническую картину (% улучшения), на величину АД, ритм сердца, отеки и т.п.

-изучение показателей здоровья (продолжительность жизни, смертность, заболеваемость и др.)

-изучение влияния на качество жизни.

**Безопасность ФТ (безопасность ЛС)** – характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью. Правильнее говорить не о «безопасности ЛС», а о «безопасности фармакотерапии». **Безопасность ФТ** – это понятие рисков лечения.

**Риск лечения** - медицинский риск, риск развития грозного осложнения. Риск малый (приемлемый; процедура безопасная) – вероятность осложнения менее 1:1000000. Абсолютный риск – разница между частотой развития ПД при приеме ЛС и его частотой без приема ЛС (при естественном течении болезни). Относительный риск – отношение этих частот.

**Терапия** - общее обозначение «консервативных» методов лечения; -область клинической медицины, изучающая происхождение, проявления, диагностику, лечение и профилактику внутренних болезней.

**Химиотерапия** - использование ЛС для: 1) воздействия на инфекционные агенты, находящиеся в организме человека или животного; 2) замедления роста или уничтожения опухолевых клеток в организме.

**Терапевтический эффект** лекарственного средства *effectus therapeuticus (remedii)* – позитивный фармакологический эффект.

- отношение средней смертельной дозы  $ED_{50}$  к дозе ЛС, вызывающей терапевтический эффект у 50% экспериментальных животных – показатель терапевтической широты ЛС.

**Терапевтическая широта** **н)** - диапазон концентраций ЛС в крови от вызывающей минимальный терапевтический эффект до минимальной токсической.

**Ксенобиотик** - чужеродное (не участвующее в пластическом или энергетическом обмене организма со средой) вещество, попавшее во внутренние среды организма (С.А.Куценко,2004).

## 5. Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия/В.Г.Кукес, А.К.Стародубцев.–М.:ГОЭТАР – Медицина,2003.–528с.

2. Реакции лекарственного взаимодействия в кардиологии: Учебно-методическое пособие/В.Г.Кукес, Ю.Н.Чернов, Г.А.Батищева [и др.].- Воронеж: изд-во «Выход», 2000.-132с.

3. Каркищенко Н.Н. Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях: Тезаурус.- М.:ИМП-Медицина, 1995.-304с.

4. Харкевич Д.А. Фармакология: Уч-к.–М.:ГОЭТАР-МЕД, 2002.–С. 64-75.

5. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии/Под ред.Ю.Б.Белоусова и М.В.Леоновой.–М.:Бионика, 2002.–С.69-86.

6. Хвещук П.Ф. Основы доказательной фармакотерапии/П.Ф.Хвещук, А.В.Рудакова.– СПб.:ВМА, 2000.–235 с.

7. Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения/Е.И.Змушко, Е.С.Белозеров.-СПб:Питер, 2001.- 418с.

8. Куценко С.А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/ С.А.Куценко [и др.].-СПб:ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.-528с.

9.Справочник фармацевтического работника/Автор-составитель Т.Полинская.- Ростов н/Д.:изд-во «Феникс»,2003.-640с.

10. Аптеки. Нормативно-правовые документы: Справочное пособие/Оформитель Э.В.Мухлынов.-М.:АПП «Джангар»,2004.-632с.

11. Взаимодействие лекарств/Под ред. Ю.Ф.Крылова, Г.Л.Вышковского.-М.:РЛС-ПАТЕНТ,2005.-240с.

12. РЛС. Пациент/Под ред. Г.Л.Вышковского.-М.:РЛС-2006,2005.-304с.

## 2. Пневмонии

### 1. Понятия

**Пневмония** (гр. *πνῶν* лёгкое - от *πνεῦμα* дух)

- острое инфекционное поражение (воспаление) лёгких, возникающее самостоятельно или как осложнение других болезней;

- воспаление, локализующееся в альвеолах, бронхиолах, межуточной соединительной ткани, в микрососудах, т.е. охватывающее ацинус — первичную структурно-функциональную единицу лёгкого.

**Очаговая пневмония** — бронхопневмония — следствие распространения бронхита на нижние отделы дыхательных путей; захватывает 1-2 (редко больше) сегментов лёгкого.

**Крупозная пневмония** — плевропневмония — пневмония, осложнившаяся сухим плевритом; захватывает, как правило, долю лёгкого.

**Внебольничная (домашняя) пневмония** – пневмония, развившаяся вне лечебного учреждения.

**Госпитальная (внутрибольничная) пневмония** – пневмония, развившаяся не ранее 48-72 часов после поступления пациента в стационар (по какому-либо поводу).

**Пневмонит** – поражение легких неинфекционного генеза.

**Антибиотики (Аб)** - ЛС угнетающие жизнь микроорганизмов; органические соединения, продуцируемые в межклеточную среду различными видами микроорганизмов (бактериями, грибами), низшими (лишайники) и высшими растениями или тканями животного; вещества, обладающие способностью избирательно подавлять развитие различных, в т.ч. патогенных микроорганизмов и клеток некоторых опухолей (S.A. Waksman, 1942).

**Антимикробные препараты** - ЛС, избирательно подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекционных болезней (инфектагентов): бактерий, грибов, простейших, вирусов. В РФ используется более 30 групп (брендов более 200) антимикробных препаратов.

**Антисептики** - неизбирательные антимикробные препараты, уничтожающие микроорганизмы в живых тканях.

**Дезинфектанты** - неизбирательные антимикробные препараты для уничтожения микроорганизмов вне живого организма.

**2. Этиология пневмонии** — микробная:

-пневмококк (Грамм отрицательные пневмококки Фридендера (1882), Вексельбаума (1883); стафилококк — чаще как осложнение вирусных ОРЗ; микоплазмы - 6-25% случаев; вирусы; хламидии – редко и; как правило, у лиц, длительно находящихся у кондиционеров, проживающих вблизи водоёмов, ведущих земляные работы.

Наиболее распространенные возбудители (инфекционные агенты) пневмоний: при «домашних» пневмониях: пневмо- и стафилококки, гемофильная палочка, моракселла (5-10 %); при госпитальных пневмониях: стафилококки, анаэробы; при пневмониях у лиц с иммунодефицитом (опухоли, лейкозы, приём иммунодепрессантов, ВИЧ-инфицированные пациенты): пневмоцисты, цитомегаловирус, грибы, Грамм отрицательные кокки.

**3. Патогенез пневмонии (механизмы развития):** вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы; аспирация секрета ротоглотки; гематогенное распространение микроорганизмов из внелёгочного очага инфекции, или из соседних пораженных инфекционным агентом органов

**4. Симптоматика пневмоний:**

**субъективная:** боли и другие неприятные ощущения в грудной клетке, кашель;

выделение мокроты; кровохарканье; одышка; чувство жара;

**объективная:** кашель, выделение мокроты, кровохарканье, одышка; лихорадка; хрипы в лёгких; изменение перкуторного звука; “затемнение” в лёгких на рентгенограмме, изменения показателей ФВД; изменение состава крови.

**5. Принципы лечения:**

- 1). Применение антибактериальных ЛС.
- 2). Обеспечение отхождения мокроты.
- 3). Уменьшение интоксикации.
- 4). Улучшение микроциркуляции.
- 5). Воздействие на медиаторы воспаления.
- 6). Воздействие на иммунный статус больного.
- 7). Симптоматическая терапия.
- 8). Реабилитация.

**6. Методика использования антибиотиков при терапии пневмоний.**

**Решение о начале** антибактериальной терапии, как правило, принимается немедленно после установления нозологического диагноза, до получения результатов бактериологического анализа мокроты.

**Выбор антибиотика** осуществляется эмпирически после анализа клинической ситуации.

**Длительность антибактериальной терапии** – от 3-х дней до 3-х недель (обычно 10-14 дней).

Эффект бактерицидных антибиотиков наступает через 1-2 дня, лечить нужно около 7 дней, эффект бактериостатических антибиотиков наступает через 3-4 дня.

1) Эффективность антибиотика оценивается через 48-72 часа от начала приёма.

2) Поводом для замены антибиотика является отсутствие эффекта в течение 3-х суток от начала лечения.

3) Отмена антибиотика при лёгком течении пневмонии может быть осуществлена через 2-3 дня после нормализации температуры тела.

Более длительная терапия, особенно, антибиотиками с широким спектром действия, угнетает местную защитную реакцию лёгких, способствует активации условно патогенной флоры.

**Показания к назначению комбинированной антибактериальной терапии:**

1). Необходимость срочной терапии при тяжёлом течении пневмонии и при неизвестном возбудителе.

2). Пневмония на фоне иммунодефицита, нейтропении.

3). Пневмония у пожилых лиц на фоне сопутствующих болезней с их декомпенсацией.

Возможно назначить антибиотик сначала парентерально, а через 2-3 дня после достижения терапевтического эффекта перейти на пероральное применение.

### Выбор антибиотика при лечении внебольничных пневмоний

Пневмония	Вероятный возбудитель	Антибиотик
легкого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующих болезней	Пневмококк Микопlasма Хламидии	Макролиды: эритромицин, олендомицин, азитромицин (сумамед)
у лиц старше 60 лет или на фоне сопутствующих болезней	Пневмококк Гемофильная палочка	Пенициллины: Ампициллин/ сульбактам; Амоксициллин/ клавулон. к-та Макролиды Цефалоспорины
тяжелого течения	Пневмококк Гемофильная палочка Полимикробные	Ампициллин/сульбактам Амоксиклав Макролиды Цефалоспорины III: цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон Реже Цефалоспорины IV: цефтазидим, цефоперазон
тяжелого течения + факторы риска увеличения летальности	Пневмококк Легионелла Грам отрицательные кокки	Фторхинолоны (ципробай) Макролиды Цефалоспорины III Карбенициллин

## Выбор антибиотика при лечении внутрибольничных пневмоний

Клиническая ситуация	Вероятный возбудитель	Антибиотик
Массивная аспирация, торакоабдоминальное вмешательство	Стафилококк Анаэробы Грам отрицательные микробы	Цефалоспорины II-III (цефокситин, цефотаксим) + метронидазол. Фторхинолоны (ципрофлоксацин) + метронидазол
Кома, черепно-мозговая травма	Стафилококк Грам отрицательные микробы	Цефалоспорины II + аминогликозиды. Цефалоспорины III Ципрофлоксацин
Продолжительные: госпитализация, Аб-терапия, ИВЛ; комбинация ситуаций и ФР, иммунодефицит, нейтропении	Стафилококк (часто резистентные штаммы) Синегнойная палочка	Цефалоспорины IV: цефтазидим (фортум). Полусинтетич. пенициллины Ципрофлоксацин Карбапенемы (в/в): азтреонам

### 7. Характеристика антибактериальных препаратов.

#### Общие свойства антимикробных ЛС:

- их мишень — микробы, а не человек;
- их активность не является постоянной вследствие формирования у микробов лекарственной устойчивости (резистентности).

#### Механизмы действия Аб (И.С. Чекман и др., 1989):

I - ингибиторы синтеза компонентов бактериальной стенки (три группы гетероциклических кислот);

II - ингибиторы рибосомальных субчастиц (субъединиц) 30 S (аминогликозиды и тетрациклины);

III - ингибиторы рибосомальных субчастиц 50 S (нитробензолы, стероиды, макролиды);

IV - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (рифампицины и др.);

V - нарушающие структуру и проницаемость мембран (полиеновые Аб, циклические декапептиды).

**Бактерицидные Аб** - взаимодействуют со структурами бактериальных клеток, необратимо нарушая их функцию:

- пенициллины;
- цефалоспорины (I-IV поколения);
- карбапенемы (имипенем/циластин, меропенем);
- монобактамы (азтреонам);
- аминогликозиды (I-III поколения);
- фторхинолоны;
- полимиксины (B, M);

-хлорамфеникон (на пневмококки, менингококки и гемофильную палочки);

-рифампицин;

-фосфомицин; трометамол.

Все они нарушают синтез компонентов только микробной стенки, обладают низкой токсичностью для человека, высокой антимикробной эффективностью, в частности, пенициллины — против Гр<sup>+</sup> кокков (стрепто-, пневмо-, стафило-, энтерококков), Гр<sup>-</sup> кокков (менинго-, гонококков), Гр<sup>+</sup> палочек (листерии, возбудители дифтерии и сибирской язвы), против спирохет, анаэробов (клостридии, актинокомицеты, фузобактерии, пептококки, пептострептококки).

Бактерицидность полиеновых Аб (нистатин, леворин, натамицин, амфотерцин В) определяется их избирательным связыванием со стеролами, входящими в состав мембран грибов и высших организмов, но не бактерий.

**Бактериостатические Аб** - взаимодействуют с внутриклеточными структурами бактериальных клеток:

-макролиды (эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, джозамицин, mideкамицин);

-линкосамиды (линкомицин, клиндамицин);

-гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин);

-оксазолидиноны (линезолид);

-фузидиевая к-та;

-хлорамфеникол (за исключением пневмококков, менингококков и гемофильной палочки);

-мупиноцин (в малых дозах);

-спектиномицин.

Лечение бактериостатическими ЛС требует большего времени, чем бактерицидными и не допускает перерывов в лечении.

Бактериостатические антибиотики нежелательны при иммунодефицитах.

#### **Чувствительность к Аб:**

а) высокая - рост микробов подавляется при терапевтической концентрации Аб в крови;

б) умеренная - рост микробов подавляется максимальными дозами Аб;

в) устойчивые микроорганизмы — чувствительность к Аб только *in vitro* в токсических для человека концентрациях.

#### **Устойчивость микробов к Аб.**

Природная устойчивость к Аб имеет место, если у микроба нет точек для действия на него Аб, или микроб имеет фермент, расщепляющий молекулу Аб.

Приобретённая устойчивость — результат чаще всего бесконтрольного использования Аб большим количеством больных, развитие мутантных форм (генетически обусловленная устойчивость).

Внехромосомальная устойчивость — чаще всего развивается у Гр-бактерий - следствие появления у микробов плазмид и эписом, несущих генетическую информацию.

Устойчивость к Аб определяют микробные ферменты:  $\beta$ -лактамазы, левомецетинацетилтрансфераза; Гр- флора вырабатывает ферменты ацетилирующие, фосфорилирующие, аденилирующие; свои ферменты вырабатывают кишечная и синегнойная палочки.

Устойчивость может развиваться быстро («стрептомициновая») и медленно («пенициллиновая»). Первая — результат одноступенчатой, а вторая — многоступенчатой мутации микробов. Устойчивость может быть: селективной, родственной (перекрёстной): частичной или полной.

**Соединения, ингибирующие разрушение антибиотиков:** сульбактам, тазобактам, клавулоновая к-та (клавулонат) - инактивируют  $\beta$ -лактазы микробов; циластин - ингибирует дегидропептидазу I, образующуюся в почках человека (имипенем/циластин).

Некоторые антибиотики создают высокие концентрации в лёгочной ткани (накапливается в ней), что позволяет назначить их на 3-5 дней (сумамед).

Персистирующие внутриклеточно хламидии, легионеллы, микоплазмы, уреоплазмы нечувствительны к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

Бензилпенициллин увеличивает резистентность пневмококков и стафилококков к бакпрепаратам; не активен в отношении других возбудителей пневмонии.

Цефалоспорины II поколения (цефуроксим) - средство первого ряда для лечения внебольничных пневмоний.

Цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон) - препараты выбора при лечении пневмоний у пожилых.

Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, канамицин) не действуют на основных возбудителей внебольничной пневмонии.

Аминогликозиды не действуют на пневмококки, а стрептококки, сальмонеллы, шигеллы малочувствительны к ним.

Макролиды (азитромицин, эритромицин, кларитромицин, спирамицин, олеандомицин, рокситромицин, медакамицин) эффективны у детей, у лиц моложе 65 лет.

Фторхинолоны (II поколение хинолинов) - к ним малочувствительны большинство пневмококков, стрептококков и энтерококков, хламидии, микоплазмы, спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Хинолоны III поколения - более активны, а IV поколения - высокоактивны в отношении пневмококков, хламидий, микоплазм и др.

Азтреонам (группа монобактамов – единственный препарат!) действует б/цидно, только на Гр- флору.

Линезолид – действует только на Гр+ флору.

Побочные класс-эффекты хинолонов: торможение хрящевой ткани у неполовозрелых животных; развитие тендинитов (воспаления сухожилий); фотодермиты; аритмогенные эффекты и увеличение интервала Q-T ЭКГ;

резкое увеличение нефротоксичности при сочетанном применении с НПВП; ингибирование метаболизма в печени теофиллина.

**Требования к антибиотику** (Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М., 1999):

-высокая активность против всех вероятных возбудителей или против выделенного возбудителя;

-способность проникать в конкретный инфекционный очаг, создавая там концентрации, значительно превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) антибиотика для данного возбудителя.

1. МПК для антибиотика должны быть в пределах от 0,0X до 0,00X мкг/мл и ниже. МПК – это концентрация антибиотика, которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост выделенного штамма возбудителя.

2. Резистентными штаммами можно считать те, которые продолжают рост и размножение при концентрации антибиотика в среде > 32 мкг/мл.

3. В среднем чувствительность к антибиотику (метод дисков) высокая – d (задержка роста) > 25 мм, умеренная – d = 15-25 мм, низкая – d < 15 мм.

3. Чувствительность культурального метода должна быть  $\geq 10^2$  КОЕ/мл.

4. Средняя терапевтическая концентрация антибиотика (СТК) в тканях и жидкостях организма должна быть в 4-5 раз больше МПК; при иммунодефиците – в 15-20 раз, менингите – 10-20 раз и т.д.

5. Биоусвояемость антибиотика: > 60 %, > 30%, < 30%.

6. Высокая степень безопасности – широкий спектр терапевтической концентрации.

7. Хорошая переносимость.

8. Множественные пути метаболизма и выведения из организма.

**Профилактика устойчивости к антибиотикам:**

1. Применять Аб в максимальных дозах до полного излечения.

2. Циклически заменять Аб (иметь Аб резерва).

3. Комбинировать Аб.

4. Не назначать в виде монотерапии антибиотики «стрептомицинового» типа.

5. Не заменять Аб на другой с перекрестной устойчивостью.

6. Местное применение антибиотиков (особенно в аэрозольной форме) должно быть сведено до минимума (парентерально или *per os*); при местном применении - те, которые не резорбируются.

7. Назначение антибиотиков с профилактической целью оправдано, в хирургии, при нахождении человека в очаге опасной инфекции. Оно должно проводиться в высоких дозах и с учетом концентрации ЛС в тканях.

8. Выделение лиц, работающих с антибиотиками.

9. Делать посевы на микрофлору в больницах.

10. Ограничить применение в пищевой промышленности и ветеринарии таких препаратов, которые используются для лечения людей.

11. Чаще применять антибиотики с узким спектром действия.

12. При антибактериальной терапии помнить об иммунодепрессии.

## 8. Литература:

1. Синопальников А.И. Макролиды: современная концепция применения/А.И.Синопальников, И.А.Гучев.–РМЖ, 2003.–Т.11,№ 2.–С.88-93.
2. Сидоренко С.В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии. Механизм действия, устойчивость микроорганизмов, фармакокинетика и переносимость/ С.В.Сидоренко//РМЖ, 2003.–Т.11,№ 2.–С. 98-102.
4. Страчунский Л.С. Современная антимикробная и химиотерапия. Рук-во для врачей/Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов.– М.:Боргес, 2002.–431с.
5. Инфекционные болезни: Учеб. пособ. для вузов/Под ред. Е.П.Шуваловой.–Ростов н/Д.:Феникс, 2001.–С.92-105.
6. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия /В.Г. Кукес, А.К.Стародубцев.– М.:ГОЭТАР – Медицина, 2003.–52 с.
7. Чеснокова И.В. Принципы рациональной антибактериальной терапии внебольничных инфекций: Учебно-метод. пособие /И.В. Чеснокова. – Воронеж: изд-ние ВГУ, № 619, 2003.–26с.
8. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения, антибактериальной терапии/С.В.Яковлев//РМЖ.-1999.-Т.7,№16.-С.763-768.

### 3. Туберкулез

#### 1. Понятия

**Туберкулёз** (ТВС) – инфекционная болезнь с преимущественным поражением лёгких, вызываемая микобактериями туберкулеза.

**Микобактерии** туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) – ранее БК - бактерии Коха – (греч. *mykés* гриб + *bakterion* палка) – микробы палочковидной формы, способные образовывать нитчатые или ветвистые формы; грамположительные кислотоустойчивые аэробы, медленно растут на специальных питательных средах. Атипичные микобактерии не имеют жгутиков, дают непостоянную туберкулиновую реакцию, большей частью первично устойчивы к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Выделяют 4 популяции микобактерий ТВС (В.Ю. Мишин, 2003):

- по расположению (в организме человека): вне- или внутриклеточно;
- по метаболической активности: высокая, низкая;
- по темпу размножаемости: бурно или медленно;
- по чувствительности к ПТП: чувствительные, резистентные.

У внеклеточно расположенных МБТ метаболическая активность велика. Внутриклеточные (находящиеся в макрофагах) МБТ имеют малую метаболическую активность. Метаболическая активность низка у персистирующих МБТ, т.е. длительно находящихся в организме, особенно в очагах кальциноза.

В большой активно размножающейся популяции МБТ всегда имеется небольшое количество мутантов, резистентных к ПТП: к изониазиду и стрептомицину – у 1 из 1 000 000 МБ, к рифампицину – у 1 из 100 000 МБ.

В каверне диаметром 2 см находится около 100 млн МБТ, поэтому там всегда есть МБТ, резистентные ко всем ПТП. Это определяет большие сроки лечения и необходимость лекарственных комбинаций.

МБТ способны трансформироваться в L-формы (формы, частично или полностью утратившие клеточную стенку, со сниженным уровнем метаболизма, вирулентности и антигенности), а также – в ультрамелкие и фильтрующиеся формы. Это приводит к тому, что МБТ сохраняют свою жизнеспособность даже находясь внутри фагоцитов. Более того, при низкой переваривающей способности макрофагов МБТ способны в них не только жить, но и размножаться.

**2. Этиология** ТВС - микробная (микобактерии туберкулеза - Роберт Кох, 1882г.).

**3. Патогенез.** Основной путь заражения при туберкулезе – аэрогенно-капельный. Возможны также пути заражения: алиментарный и контактный (через поврежденные кожу и слизистые).

Чаще всего туберкулезом поражаются легкие (верхушки легких), но ТВС никогда не является инфекцией одного органа. Лат. термин *tuberculosis* = рус. бугорчатка. Название отражает факт развития микроскопических бугорков в тканях вокруг МБТ.

При адекватной иммунореактивности, МБТ при первичном инфицировании захватываются макрофагами, которые выделяют ИЛ-1, который

активирует Т-лимфоциты, они выделяют ИЛ-2, повышая и миграцию, и их ферментативную активность против МБТ, активируют В-лимфоциты, стимулируют синтез иммуноглобулинов.

#### **4. Клинические формы ТВС легких.**

**Первичный ТВС** – впервые возникший ТВС.

**Формы первичного ТВС легких:** ТВС интоксикация, ТВС внутригрудных лимфоузлов, первичный ТВС-комплекс, хронически текущий первичный ТВС.

#### **5. Категории больных ТВС:**

1. впервые выявленный ТВС лёгких с выделением МБТ; впервые выявленный ТВС лёгких с поражением более 2-х сегментов лёгких, с диссеминацией, генерализацией, развитием казеозной пневмонии при обнаружении МБТ в мокроте.

2. больные ТВС с рецидивом болезни, неудачей предыдущего лечения, перерывом лечения более 2-х месяцев, получавших неадекватную терапию более 1 месяца, с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБ.

3. первичный ТВС лёгких с поражением менее 2-х сегментов, с отсутствием МБТ в мокроте, с очаговым или ограниченным инфильтративным ТВС и с туберкуломами.

4. больные ТВС, выделяющие множество лекарственно-резистентных форм МБТ: фиброзно-кавернозный, хронический диссеминированный, деструктивный, цирротический ТВС.

#### **6. Группы учёта взрослых пациентов в тубдиспансерах:**

0 – сомнительные

1 - 2 - больные с активным ТВС органов дыхания

3 - с клинически излеченным ТВС органов дыхания

4 - находящиеся в контакте с больными ТВС

5 - больные с внелегочными формами ТВС и излеченные от него

6 – у взрослого населения нет (дети, инфицированные МБТ и не привитые вакциной БЦЖ)

7 - лица с остаточными изменениями после излеченного ТВС органов дыхания

8 – больные саркаидозом органов дыхания.

#### **7. Течение первичного ТВС:**

1) инкубационный период = 3-8 недель.

2) проявление первичного заражения.

**Симптомы ТВС легких:** кашель с мокротой, боли в грудной клетке, потеря массы тела (МТ), субфебрилитет, потливость кровохарканье.

**Прогрессирование первичного ТВС легких** может протекать в форме: милиарного ТВС, ТВС менингита, казеозной пневмонии с образованием каверны (полости в легком).

Такое течение высоко вероятно у не привитых людей.

**8. Вторичный ТБС** – ТБС, связанный с повторным заражением извне или с активацией скрытой инфекции, проникшей в организм в детстве или в подростковом возрасте.

**Формы вторичного ТБС легких:**

- очаговый ТБС легких;
- инфильтративный ТБС легких;
- туберкулома;
- кавернозный ТБС легких;
- фиброзно-кавернозный ТБС легких;
- цирротический ТБС легких.

**9. Особые формы ТБС легких:**

- казеозная пневмония (самостоятельная или как осложнение других форм);
- диссеминированный ТБС легких (первичный и вторичный);
- милиарный ТБС легких (первичный и вторичный);
- ТБС бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей;
- ТБС органов дыхания, комбинированный с пылевыми заболеваниями легких;
- ТБС плеврит (эмпиема).

**Внелегочные формы ТБС (важнейшие):**

- ТБС мозговых оболочек, кишечника, брюшины, костей и суставов, мочевыводящих и половых органов (чаще матки с её трубами),
- ТБС кожи, глаз и периферически лимфоузлов.

**Суперинфицирование** туберкулезом- повторное заражение туберкулезом.

При неэффективном лечении ТБС может возникнуть хронизация (первичного и вторичного ТБС) или прогрессирование.

**Скоротечная чахотка** (устаревший термин) - изначально остро прогрессирующие формы ТБС лёгких. Как правило, это казеозная пневмония с развитием множественных или гигантских каверн.

**10. Осложнения ТБС:** кровохарканье, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, лёгочно-сердечная недостаточность, ателектаз, амилоидоз, почечная недостаточность, свищи бронхиальные и торакальные, рак легких.

**11. Методы выделения туберкулеза:** общеклинические, туберкулинодиагностика, рентгенологические, бактериологические, специфические методы при внелегочной локализации ТБС, в т.ч. биопсия.

Туберкулинодиагностика (проба Манту) – в/к введение 2 и 5 ТЕ (туберкулин ППД-Л). PPD – англ. purified protein derivative (of tuberculin) – приготовленный на безбелковой среде туберкулин – внутренняя поверхность предплечья. В норме через 48-72 часа – папула = 2-6 мм, от 7 до 15 мм – номергия, > 15 мм – гиперергия (сенсibilизация!). Проба Коха – туберкулинопровокация - в/м (под правую лопатку) вводится 50-100 ТЕ (при выраженном атеросклерозе – 20-40 ТЕ). Провоцируется обострение протекавшего ТБС.

## 12. Лечение туберкулёза.

### Задачи:

- прекратить бактериовыделение;
- полностью ликвидировать клинические проявления болезни;
- обеспечить стойкое заживление очага поражения;
- обеспечить максимальное восстановление нарушенных функций организма.

### Принципы лечения:

- 1) этиотропная химиотерапия – основной компонент лечения ТБС;
- 2) одновременно длительно применяется несколько противо-ТБС препаратов;
- 3) лечение ТБС проводится только в специализированном стационаре с использованием ПТП в максимально переносимых дозах;
- 4) принимается несколько (4-6) ПТП в сутки, но одновременно не более двух и с разными способами введения;
- 5) исключаются ЛС, устойчивые к выделенному штамму МБТ, проводится подавление вторичной инфекции;
- 6) проводится лечение в 2 этапа (2 фазы).

### Стандартные режимы (схемы) химиотерапии туберкулёза (Приказ МЗ РФ №33 от 02.02.98)

Категория больных	Начальная фаза лечения		Продолжение лечения	
	схема	мес.	схема	мес.
1	HRZE(S)	2	HR H3R3 HE R2E, RE	2 2 6 6, 9
2	HRZES HRZE	2 1	HRE H3R3E3	5 5
3	HRZE	2	HR H3R3 HE	4 4 6
4	ZEP(ет)Сар(А)Fq CsPasСарPr(ет)Fq	6 6	EPr(ет)Fq 2Pr(ет)Fq CsPr(ет)Pas	12 12 12

1-я категория больных, 1-я фаза – 60 доз комбинаций. Если бактериовыделение продолжается – ещё 30 доз. При выявлении лек. резистентности – 4-5 ПТП, из которых  $\geq 2$ -х должны быть резервными. Если чувствительность есть – 120 доз (4 мес.) 4 HR ежедневно или в режиме 3 раза в неделю – 4 H 3 R3. Режим 6 HE – альтернативный. При исходной резистентности к H или S – во 2-ой фазе используется режим 6RZE или 9RE. При исходной резистентности к R или S – во 2-ой фазе – 12 HZE или 15HE. При множественной резистентности – по 4-ой категории. Лечение больных 4-ой категории часто проводится по индивидуальным режимам в специальных противотуберкулёзных учреждениях с использованием: K, A, Pr, Ea, Fq, Cs, Сар, ПАСК.

**Схема фармакотерапии туберкулёза DOTS** – “контролируемое лечение стандартизированными короткими курсами” – ВОЗ, 1991:

I этап – 4 ПТП – 2(3) мес;

II этап – 2 ПТП – 4 мес;

Всего = 6 мес.

Эта схема встречает много возражений в плане ее эффективности.

### **13. Противотуберкулезные препараты (ПТП).**

A – амикацин

Ea – этионамид

E (или Et) – этамбутол

Sap – капреомицин

Cs – циклосерин

Fq – фторхинолон

M – метагид

H – изониазид (ГИНК – гидразид изоникотиновой кислоты)

Paс (или Pa) – ПАСК – парааминосалициловая (аминосалициловая) кислота

Pr – протионамид

K – канамицин

Ph – фтивазид

R – рифампицин

Rb – рифабутин

S – стрептомицин

Z – пипразинамид (тизамид – амид пипразинкарбоновой кислоты – пипразинкарбоксамид; производное никотинамида).

**Основные противотуберкулезные препараты:** Z, ГИНК (H, тубазид, Ph, салюзид), M, R. Только в России есть ПТП, альтернативные изониазиду, вызывающие меньше ПЭ. Это: фтивазид и метагид.

#### **Резервные противотуберкулезные препараты:**

Ea, Et, Pr, S, Cs, Z, K, Paс (аналог Paс – тиоацетазон); Fq: офлоксацин (таривид), ломефлоксацин (максаквин), спарфлоксацин; макролиды: азитромицин и др.; аминогликозиды: изепамицин и др.

**Эффективность ПТП** (в убывающей последовательности): ГИНК > R > S > K > Z > Ea > Pr > Et > Cs > Fq > тиоацетон.

#### **Комбинированные формы ПТП:**

1. Рифатер (Трикокс): H + R + Pr.

2. Рифанг и Тибинекс: H + R.

3. Рифакомб (рифакомб плюс): H + R + пиридоксин.

4. Майрин: H + R + E.

5. Майрин II: H + R + E + Z.

#### **Краткая характеристика механизмов действия ПТП:**

H — изониазид (б/цид и б/стат) — ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и останавливает синтез миколовых кислот МБТ. Наибольший (б/цид) эффект проявляет в отношении размножающихся МБТ, в том числе расположенных внутриклеточно. ГИНК — эффективные ПТП, но к ним

быстро развивается микробная устойчивость (в условиях монотерапии). Угнетает процесс образования пиридоксальфосфата. Этот эффект устраняется назначением пиридоксина — вит. В<sub>6</sub>.

R — рифампицин (б/цид, б/стат) — связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой, угнетает синтез РНК.

Rb — рифабутин (б/цид) — производное рифампицина (США). В 2-20 раз превосходит R в отношении действия на МБТ. Рифабутину близок рифамицин. Механизм их действия идентичен R.

Z — пиразинамид (б/цид в больших концентрациях). Механизм действия не изучен. Эффективен против МБТ в очагах казеоза, в кислой среде.

E (или Et) — этамбутол (б/стат и б/цид) — нарушает липидный обмен МБТ, синтез ими РНК; связывает ионы Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>; нарушает структуру рибосом и, тем самым, синтез белка. Активен только в отношении размножающихся форм МБТ (как вне-, так и внутриклеточных).

Ea — этионамид (б/стат и б/цид) — подавляет синтез пептидов микобактериями. Действует на вне- и внутриклеточные, рефракторные и атипичные формы МБТ. Более активен в кислой среде.

S — стрептомицин (б/цид в высоких концентрациях) — связывается внутри микробной клетки со специфическими белками-рецепторами на 30 S субъединице рибосом. Вследствие этого нарушается образование иницирующего комплекса между матричной РНК и 30 S субъединицей рибосомы, распадаются поли(рибо)сомы. Возникают дефекты считывания информации с ДНК, синтезируются аномальные (неполноценные) белки, что приводит к остановке роста и развития клетки. При высоких концентрациях повреждаются белковые компоненты цитоплазматической мембраны и клетка гибнет.

K - канамицин (б/цид); механизм действия аналогичен таковому у стрептомицина.

Pr — протионамид (б/цид в высоких концентрациях) — блокирует синтез миколовых кислот — важнейшего структурного компонента клеточной стенки МБТ. Антагонист никотиновой кислоты.

Cap — капреомицин (б/стат) — ингибирует синтез белка микобактериями ТВС (расположенными как вне-, так и внутриклеточно). Тератогенен (вызывает аномалии развития скелета). Нефро-, ото-, гепато-, гематоксичен.

Cs — циклосерин (б/цид в высоких концентрациях и при высокой чувствительности штамма МБТ). Аналог и конкурентный антагонист D-аланина. Ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки бактерий на ранних этапах: L-аланинрацемазы (превращает L-аланин в D-аланин); D-аланил-D-аланинсинтетазы (обеспечивает включение D-аланина в пентапептид, необходимый для формирования пептидогликанов). Подавляет кислотоустойчивость микробной клетки. Имеет широкий спектр действия.

Pa (или Pas) — ПАСК – парааминосалициловая кислота (б/стат в отношении быстроразмножающихся МБТ). Угнетает синтез ПАБК (микроб-

ного аналога фолиевой кислоты) и образование микобактина (компонента микробной стенки). Это приводит к уменьшению захвата микобактерией железа. Доза = 12 г/сут!

Другие сульфаниламиды и сульфоны (дапсон-диафенилсульфон) влияют на синтез ПАБК у микобактерий лепры и малярийного плазмодия.

Fq (или F) — фторхинолоны (б/цид): офлаксадид (таривид), ломефлоксацин, спарфлоксацин. Ингибируют ДНК-гиразу (первичная мишень) и топоизомеразу IV. ДНК-гираза в присутствии АТФ осуществляет разрыв двухцепочной молекулы ДНК, пропускает через образовавшийся промежуток двойную спираль и вновь сшивает разделённые нити; в молекулу ДНК вводится виток отрицательной суперспирализации и снимается топологическое напряжение впереди движущейся репликационной вилки. Топоизомераза IV осуществляет разрезание ДНК на отдельные хромосомы. Ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV вызывает структурные изменения ДНК и гибель микроорганизмов.

Mt — метазид — ПТП группы ГИНК (аналог изониазида (H), фтивазида (Ph), салюзида (Sal). Mt, Ph, Sal изучены хуже H. Mt подавляет рост и развитие МБТ (особенно делящихся). Нарушает синтез фосфолипидов мембран и образует хелатные (∠греч. chele клешня; прочный, нерастворимый) комплексы с двухвалентными катионами металлов, что изменяет синтез нуклеиновых кислот, останавливает размножение бактерий (вне- и внутриклеточно расположенных).

#### **Рекомендуемые суточные дозы ПТП:**

Изониазид — 10-15 мг/кг per os (30 мг/кг через день); 300-900 мг/сут в/м, в/в, в/кавернозно, эндобронхиально. Обязательно добавлять вит.В<sub>6</sub> 60-100 мг/сут.

Рифампицин — 10 мг/кг per os (ежедневно натошак); 400-900 мг/сут в/в, в/м, внутрикавернозно (Рифогал).

Рифабутин (микобутин) — 150-400 мг/сут per os.

Пиразинамид - 30 мг/кг per os, 1500-2000 мг/сут (старика, ХПН - 15 мг/кг).

Метазид — 15 мг/кг per os в два приёма после еды (ежедневно или через день).

Этамбутол — 30 мг/кг per os (возможно через день), 1600-2400 мг/сут после завтрака (у стариков, при ХПН — 15 мг/кг).

Стрептомицин — 15 мг/кг; 750-1000 мг/сут — в/м, внутрикавернозно, эндобронхиально (у стариков, при ХПН — 7,5 мг/кг); длительность лечения — не более двух месяцев.

Канамицин - 15 мг/кг; 750-1000 мг/сут. в/м (у стариков, при ХПН — 7,5 мг/кг).

Амикацин - 15 мг/кг; 750-1000 мг/сут в/м (у стариков, при ХПН — 7,5 мг/кг).

Протионамид — 12,5 мг/кг; 500-750 мг/сут — per os (в 2 приёма).

Этионамид — 12,5 мг/кг; 500-750 мг/сут — per os (в 2 приёма).

Офлоксацин (таривид) — 15 мг/кг; 800-1000 мг/сут — per os (не допускается применение совместно с рифампицином).

Ломефлоксацин — 12,5 мг/кг; 800-1000 мг/сут — per os (не допускается применение совместно с рифампицином).

Метазид — 15 мг/кг; 1000 мг/сут — per os.

Фтивазид — 40 мг/кг; 2500-3000 мг/сут — per os.

ПАСК — 200 мг/кг; 9000-12000 мг/сут — per os (после еды).

Циклосерин — 500 мг/сут внутрь (4-8 капсул по 0,25 в три приёма перед едой; недопустим приём алкоголя при лечении этим ПТП — высокий риск развития эпилептических припадков).

**Контроль переносимости ПТП:** анализ крови 1 раз/месяц; биохимические показатели состояния печени; основные показатели состояния почек; аудиографическое (слух) исследование 1 раз в 2 месяца; осмотр окулиста.

**Контроль эффективности лечения:** биопробы и посевы материалов каждые 4 недели; наблюдение фтизиатра.

**Следует:** -

- учитывать недостаточность доз в комбинированных ПТП;
- контролировать прием больным ПТП;
- облегчить доступ ПТП к МБТ;
- подавлять сопутствующее воспаление (вторичную инфекцию);
- своевременно проводить хирургическое лечение.

**Не следует** (при лечении ТВС):

- применять ПТП одной группы;
- назначать ПТП, вызывающие аллергические реакции (у конкретного больного);
- назначать ПТП, противопоказанные по состоянию отдельных органов и систем организма (у конкретного больного);
- нарушать периодичность контроля эффективности и безопасности лечения.

#### **14. Литература:**

2. Стандарты (модели протоколов) лечения больных туберкулезом/Приказ МЗ РФ от 02.02.98 №33 (Библиотека журнала «Качество медицинской помощи» №2 /98 г.).-М.:ГРАНТЬ,1998.-104с.

3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Учебник для вузов/ В.Г.Кукес, А.К.Стародубцев.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003.- С.601-610.

4. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых/А.Е.Рабухин.-М.:Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963.- 344с.

5. Пылаева Ю.В. Туберкулез/Ю.В.Пылаева, Н.А.Митрофанова.- Ростов-на-Дону:Феникс, 2005.-284с.

6. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза лёгких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями/В.Ю.Мишин//РМЖ, 2003.-Т.11,№21.- С.1163-1167.

7. Дворецкий Л.И. Туберкулез в клинике внутренних болезней//Л.И.Дворецкий//РМЖ,1998.-Т.6,№11(71).-С.707-716.

8. Туберкулёз: патогенез, защита, контроль.-Пер. с англ. Под ред. Бару Р.Блума.- М.:Медицина, 2002.-696с.

9. Перельман М.И. Фтизиатрия: Учебник/М.И.Перельман, В.А.Корякин, И.В.Богадельникова.-М.:ОАО «Издательство Медицина»,2004.-520с.

## 4. Бронхиальная астма

### 1. Понятия.

**Бронхиальная астма (БА)** - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, проявляющееся приступами одышки и кашля (Международное соглашение -CIVA, 1995).

**Атопия** – аллергическая реакция немедленного типа с участием иммуноглобулина Е, но без участия комплемента.

**“Легочное сердце”** – ХСН, обусловленная патологией дыхательной системы.

**Астматический статус** – эпизод тяжелого обострения БА, продолжающийся более 24 часов. Синонимы (более точные): тяжелое обострение БА, острая тяжелая астма.

### 2. Этиология БА точно не изучена.

**3. Патогенез БА.** Изучен недостаточно. Выделяют факторы развития БА:

-предрасполагающие (генетически обусловленная гиперпродукция иммуноглобулинов Е – атопия);

-индукторы сенсибилизации организма: клещ домашней пыли, шерсть животных, выделения тараканов, химические и воздушные поллютанты («загрязнители»): краски, пыльца растений, духи, мучная пыль; БА-Ды, вирусы (адено-, парагриппа)

-способствующие факторы: продукты курения табака, пищевые продукты, мучная пыль, холодный воздух.

Вирусы - причина снижения фагоцитарной активности макрофагов; они создают условия для «хорошей» жизни бактерий, определяют гиперреактивность бронхов на аллергены.

**Неиммунные механизмы развития БА** – провокаторы обострения БА: высокий тонус блуждающего нерва, низкая активность бета-адренорецепторов, гиперпродукция простагландина  $F_{2\alpha}$ , повышение уровня в гладкомышечных клетках (ГМК) ионов кальция.

**Патогенез ночной БА** связывают с вдыханием постельной пыли и рефлюкс-эзофагитом - забрасыванием желудочного содержимого в пищевод и верхние дыхательные пути.

**Медиаторы бронхоспазма:** гистамин и ацетилхолин, появляющиеся на поверхности базофилов (гистаминовая фаза), позже эту роль играют лейкотриены.

**Обструкция бронхов может быть обусловлена:**

- а) спазмом гладких мышц бронхов,
- б) отёком слизистой бронхов,
- в) выделяемым вязким секретом,
- г) склеротическим процессом в стенках бронхов.

### 4. Клиническая картина БА.

**Важнейшие черты БА.**

**БА** - хронический, постоянный, гиперреактивный воспалительный процесс в бронхах, приводящий к их обструкции и появлению таких респираторных симптомов как одышка, кашель, выделение мокроты.

В центре клинической картины БА находится приступ удушья (тяжёлой экспираторной одышки). Вследствие эмфиземы (раздутости) легких диафрагма опускается, купол её уплощается, и основная нагрузка падает на слабые межрёберные мышцы. Им помогают мышцы шеи, груди, рук. Возникает мучительный кашель с трудно отделяемой мокротой слизистого характера. Разжижение мокроты облегчает её отделение и способствует купированию (ликвидации) приступа. После приступа астмы кашель с мокротой могут продолжаться ещё несколько часов.

#### **Периоды приступа БА:**

1. предвестников: чихание, холодный пот, зуд шеи и верхней части грудной клетки, общее возбуждение и др.);
2. разгара (появление удушья);
3. обратного развития (разжижение мокроты, улучшение отхаркивания, уменьшение одышки).

БА, начавшаяся в детском возрасте, способствует развитию деформации грудной клетки и искривлению позвоночника. БА, начавшаяся у женщин в менопаузе, протекает тяжело, сопровождается непереносимостью многих ЛС, в т. ч. кортикостероидов.

**Клинические варианты БА:** кашлевой вариант, астма физического усилия, нервно-психическая БА, «аспириновая» астма, БА при патологии эндокринной системы, «рефлюкс-индуцированная».

БА провоцирует повышение АД в малом, а затем и в большом круге кровообращения, ухудшает течение ИБС.

#### **Тяжесть течения БА:**

- интермиттирующая, лёгкая, средней тяжести, тяжёлая.

**Диагностически значимая “триада” в мокроте при БА:** большое количество эозинофилов; наличие кристаллов Шарко (1860-1864) – Лейдена (1878); наличие спиралей Куршмана (1882).

**Бронходилатирующие тесты:** проводятся с фенотеролом 100-800 мг, сальбутамолом 200-800 мг, тербутамином 200-150 мг.

**Важнейшие осложнения БА:** эмфизема легких, легочная гипертензия, легочное сердце, астматический статус, кома гипоксически-гиперкапническая.

#### **Причины астматического статуса:**

- обострение воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- быстрое прекращение длительно проводимой кортикостероидной терапии;
- бесконтрольный и частый прием симпатомиметических ЛС.

#### **Формы астматического статуса:**

- 1) анафилактическая – преобладают реакции высвобождения большого количества медиаторов иммунного воспаления. Развиваются удушье и кома в течение 1-2 часов;

2) “метаболическая” – преобладают процессы блокады бета-адренергических рецепторов. Характеризуется учащением и утяжелением приступов одышки, “синдромом рикошета”.

**Стадии развития астматического статуса:** начальная, “немного легкого”, гипоксически-гиперкапнической комы.

Начальная стадия: приступ удушья протекает тяжелее обычного; гипервентиляция приводит к усилению выделения влаги – мокрота сгущается, а затем прекращается ее отделение!

Стадия “немного легкого”: происходит обтурация бронхов вязкой мокротой, формируются участки ателектазирования. Хрипы больного слышны в комнате, а при аускультации самих легких врач не слышит ни дыхания, ни хрипов. Зоны “немного легкого” формируются сначала в нижних отделах, а затем быстро распространяются вверх. Тяжесть состояния больного нарастает с каждым дыхательным движением. ЧСС > 120, на ЭКГ – признаки острого легочного сердца, возможны аритмии. В крови падает концентрация  $O_2$  и нарастает  $CO_2$ , формируется респираторный ацидоз.

Стадия гипоксически-гиперкапнической комы: гипоксическое возбуждение быстро сменяется угнетением; резко усиливается цианоз; потеря сознания, судороги; тахипноэ сменяется на брадипноэ; АД падает; (8-10% больных погибает от асфиксии).

## **5. Лечение не осложнённой БА**

### **Основные цели лечения:**

- установление контроля над проявлением БА, поддержание дыхательной функции на уровне, максимально близком к нормальному;
- предупреждение обострений и осложнений.

**Основные принципы лечения БА:** 1) базисная (противовоспалительная) терапия; 2) лечение приступа удушья (назначение средств с бронхорасширяющим эффектом).

**Стратегия лечения БА** основана на пятиступенчатом подходе: лечение проводят с учетом четырех степеней (ступеней) тяжести БА: интермиттирующая, лёгкая персистирующая, персистирующая средней степени тяжести и тяжёлая персистирующая БА. Пятая ступень - этап снижения доз антиастматических препаратов после 3-х месячной стабильной ремиссии.

**Базисная терапия БА** - использование кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, антилейкотриеновых препаратов.

### **Критерии контроля эффективности лечения:**

- клинические: количество приступов, в том числе ночных, их тяжесть; потребность в ингаляциях бета-2-агонистов, других ЛС;
- инструментальные: пиковая скорость выдоха (ПСВ): > 80% (интермиттирующая и лёгкая БА), < 60% от должной (тяжелая БА); разброс ПСВ < 20 - 30% (интермиттирующая и лёгкая БА), >30% (тяжёлая БА).

### **Программа лечения не осложненной БА:**

**I – Этиологическое лечение:** элиминация аллергенов, удаление больного от аллергенов.

**II – Патогенетическая терапия:**

**A. Воздействие на иммунитет:**

1) Специфическая гипосенсибилизация – введение аллергена в малой дозе (1:1000 000), аллерговакцин.

2) Неспецифическая гипосенсибилизация: диета (2-3 нед.): голод, голод +обильное щелочное питьё, голод +энтеросорбенты, гистоглобулин, адаптогены.

3) ГКС: ингаляционно или системно (per os, парентерально): беко-тид, беклометазон, бетаметазон, акусизон, флунизолид, триамсинолон.

4) Цитостатики (редко).

5) Иммуномодуляторы: тималин, Т-активин, тимоптин, нуклеинат натрия, антилимфоцитарный глобулин, а также: УФО крови, лазерное облучение, гемосорбция, энтерокорпоральная иммуносорбция (удаление IgE), плазмаферез, лимфоцитаферез, тромбоцитаферез, энтеросорбция.

**Б. Воздействие на патохимические процессы:**

1) мембраностабилизация: интал (кромогликат), натрия недокромил (тайлед), кетотифен (задитен), антагонисты кальция, ингаляции фуросемида (дискутабельно!);

2) экстракорпоральная иммунофармакотерапия (очень редко!) – обработка ЛС-ми мононуклеаров из крови больного с последующим их введением;

3) ингибирование медиаторов воспаления, аллергии, бронхоспазма: антигистаминные ЛС (I поколения: димедрол, пипольфен, диазолин, тавегил; II поколения: астемизол, терфенадин, лоратидин (klarитин), акривастин, цетиризин (зиртек); антисеротониновые ЛС (перитол (ципрогептадин); антикининовые ЛС (ангинин (продектин), пармидин, пиридиноккарбамаат);

4) ингибиторование рецепторов лейкотриенов (зафирлукаст, монте-лукаст) и факторов активизации тромбоксана (зилеутон – находится в процессе КИ);

5) использование антиоксидантов: вит. E, C; ацетилцистеин;

6) ультрафиолетовое облучение (УФО) тела пациента.

**В. Воздействие на патофизиологические механизмы:**

1) снятие бронхоспазма, отёка слизистой бронхов (воспаление);

2) усиление отхаркивания (экспекторации).

**Не назначать:** ингаляций ферментов (трипсин, рибонуклеаза) – опасность усиления бронхоспазма.

**Принципы неотложной терапии астматического статуса (АС):** устранение гипоксемии и гиперкапнии: дача O<sub>2</sub>; устранение бронхообструкции: β<sub>2</sub>-стимуляторы; восстановление чувствительности β<sub>2</sub>-рецепторов; устранение ацидоза: введение 3-5 л/сут. жидкости. ГКС – обязательны! При АС I степени тяжести вводят 60 мг преднизолона каждые 3 часа, II степени – 60-90 мг каждые 1-1,5 часа, III степени – 120 мг каждый час. По-

сле выведения из АС суточную дозу снижают поэтапно (на  $\frac{1}{4}$ ) до исходно получаемой. Другие ЛС: гепарин, эуфиллин, регидратация, отхаркивающие и разжижающие мокроту ЛС; дроперидол 0,25% 1-2 мл – при токсическом действии симпатомиметиков ( $>$  ЧСС,  $>$  АД) и при психотических симптомах; ИВЛ; пеногасители: этиловый спирт 33% в/в. Симпатомиметики – отменяются!

## **6. Характеристика ЛС:**

### **Бета-адреностимуляторы ( $\beta$ -агонисты):**

- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha$ : эфедрин, теофедрин, солутан, эфатин;

- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ : изадрин (изопротеронол), новодрин, эуспиран;

- $\beta_2$ : а) селективные короткодействующие: сальбутамол (альбутерол, вентолин), тербутамин (бриканил), салмефамол, ипрадол, фенотерол (беротек);

б) селективные длительнодействующие: формотерол (форадил), сальметерол (серевент), вольмакс; кленбутерол (контраспазмин);

в) частично селективные: фенотерол (беротек), орципреналина сульфат (астмопент, алупент).

**Эффективность бронхолитического действия** (в порядке убывания):

формотерол  $>$  сальметерол (серевент)  $>$  изопреналин (изадрин)  $>$  сальбутамол (вентолин).

**Биодоступность  $\beta$ -агонистов:** изадрин  $<$  10%, сальбутамол, тербуталин, формотерол = 30-50 %, беротек, орципреналин (алупент)  $>$  30-50%.

### **Альфа-адреноблокаторы (литики):**

**$\alpha_1$ -селективные:** празозин (адверзутен, минипресс), доксазин (кардура, тонокардин), тирозазин (гитрекс).

**неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы:** пирроксан (центрального действия), бутироксан, фентоламин (периферического действия).

Адренолитическим действием обладают: дроперидол (0,025% = 1 мл в/м, в/в), гидролазин (апрессин), моноксидил.

**Ингибиторы ФДЭ** – метилксантины (блокируют ФДЭ III, IV, V типов в ГМК бронхов): теофиллины простые: эуфиллин (теофиллин 80 % + этилендиамин 20 %); теофиллины пролонгированные: теодур, теотард, дуорофиллин, вентакс, теопек, ретафил, теодур-24, дилатран, эуфилонг, унифил, филоконтин.

Концентрация теофиллина в крови  $<$  20 мкг/мл – бронходилатация, диуретическое действие, снижение АД в лёгочной артерии, расширение внепечёночных желчных протоков и др.; концентрация теофиллина в крови  $>$  35 мкг/мл – аритмии, судороги, гипоксия головного мозга.

**Альфа- и бета-стимуляторы:** эфедрин – не прямой стимулятор  $\alpha$ -рц и  $\beta$ -рц. Он тормозит обратный захват НА в пресинапсах постганглионарных симпатических нервных волокон.

**Спазмолитики:** папаверин, но-шпа (дротаверин).

**М-холинолитики** (блокаторы) – парасимпатолитики – ингибиторы эффектов АХ - атропин и четвертичные производные атропина: ипратропия бромид (атровент), тровентол, окситропия бромид, репратропия бромид; тиотропиум бромид, совентол; платифиллин; метацин; экстрат красавки.

**Антагонисты кальция:** нифедипин (коринфар, кордафен, форидон).

**Комбинированные бронхолитики:** беродуал: атровент + беротек (фенотерол) (М-холинолитик и  $\beta_2$ -стимулятор); эудур: теофиллин + тербуталин (бриканил).

**Критерии эффективности и безопасности бронхолитиков:**

-степень одышки;

-концентрация ЛС в плазме (слюне);

-объем выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>сек) – в норме 1 ингаляция > на 12 %):

> 20 % - полная обратимость процесса, > 30 % - гиперреактивность бронхов (нужны ГКС, интал,  $\beta$ -адреностимуляторы длительного действия), < 12 % - необходимо противовоспалительное лечение.

**Бронхолитические аэрозоли:**

**$\beta_2$ -агонисты:** сальбутамол (альбутерол, вентолин), формотерол, беротек (фенотерол), тербутан (бриканил), ипрадол, астмопент (алупент);

**парасимпатолитики:** ипратропиум бромид (атровент), окситропиум бромид;

**комбинированные препараты:** эудур (тербуталин + теофиллин), беродуал (беротек + атровент);

**ГКС-аэрозоли простые:** бекатид, беклометазон, бетаметазон, акулизон, флунизолид, триамсинолон;

**ГКС-аэрозоли комбинированные:** серетид ( $\geq 4$  лет) – флютиказон пропионат + сальметерол; симбикорт (> 12 лет) – бутесонид + формотерол.

**Помнить!**

Скорость разложения метилксантинов уменьшают циметидин, эритромицин, аллопуринол.

Адреналин у больных БА связывается с лейкоцитами и как  $\beta$ -стимулятор не действует!

Эффект бронхолитиков не зависит от концентрации препаратов в крови. Так эффект сальбутамола > 3 часов, а  $T_{1/2} = 15$  мин.

Следует избегать назначений седативных средств, иначе больной «неспособный дышать» станет «нежелающим дышать». Морфин угнетает дыхательный центр, увеличивает выделение гистамина. При передозировке симпатомиметиков необходим дроперидол 0,25% - 1-2 мл!

**Противовоспалительная и отхаркивающая терапия.**

**Противовоспалительные ЛС:** кортикостероиды (преимущественно, ингаляционные), кромогликат натрия (интал), недокромил.

**Антигистаминные ЛС:** кетотифен (задитен); фексофенадин, цетиризин, лоратадин, димедрол, тавегил и др. Кетотифен – мощный антигистаминный препарат с инталоподобным действием.

**Помнить!**

Антигистаминные ЛС сгущают мокроту! Терфенадин, астемизол при передозировке вызывают остановку дыхания, желудочковые аритмии («турникет»); терфенадин – как астемизол.

Действие антигистаминных ЛП (астемизол, терфенадин и др.) ингибируют:

- макролиды: эритромицин, кларитромицин (но не азитромицин),
- ингибиторы ВИЧ-протеазы: ритонавир, индинавир,
- антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина: сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил), пароксетин (паксил), флуоксетин (прозак), флувоксамин (феварин), тразодон (триттико).

**Антилейкотриеновые ЛС** – в РФ разрешены зафирлукаст (аколат) и монтелукаст.

**Антибиотики** при инфекционно-зависимой БА, а также сульфаниламиды пролонгированного действия, фитонциды (хлорфиллипт), противовирусные ЛС.

**Интал (хромогликат натрия) и недокромил** – препараты хромоглициновой кислоты. Механизм действия изучен недостаточно. Подавляют активацию полиядерных лейкоцитов (ПЯЛ), выброс гистамина из тучных клеток, высвобождение медиаторов воспаления из других клеток, активность ФДЭ. Имеют неприятный вкус. Действие слабее ГКС, требуют частых (3-4 /сут) ингаляций; раздражают дыхательные пути как ацетилцистеин.

**7. Лекарственные растения в ФТ бронхиальной астмы:** плоды аниса, трава тимьяна (чабреца) ползучего, корень солодки, корень алтея, трава череды, трава укропа душистого.

**8. Литература:**

1. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Т. 1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения/А.Н.Окорочков.–М.:Мед. лит.,2001.–560с.

2. Бусарова Г.А. Эмфизема лёгких /Г.А.Бусарова, Л.П.Воробьёв//Тер. арх., 1991.–Т. 63, № 7.–С.142-147.

3. Гребенев А.Л. Пропедевтика внутренних болезней: учебник/ А.Л.Гребенев.–М.: Медицина, 2002.–С.136-140.

4. Терапия с курсом первичной медико-санитарной помощи: Учебное пособие/ Э.В.Смолева [и др.]–Под ред.Б.В. Кабарухина.- Ростов-н/Д: Феникс,2003.–544с.

5. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений/Н.Н.Сафонов.- М.:Изд-во «Эксмо», 2006.–312с.

6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы/Под ред. А.Г.Чучалина.-М.:Изд-во «Атмосфера»,2002.–160с.

## 5. Атеросклероз

### 1. Понятия.

**Атеросклероз (АС)** – хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением липопротеидов и холестерина (ХС) во внутренней оболочке сосуда (интима), реактивным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных (атеросклеротических) бляшек.

**2. Этиология АС** неизвестна.

### 3. Патогенез АС.

Раскрыт неполно. Известны, так называемые, «риск-факторы» развития атеросклероза: мужской пол, избыточная масса тела, курение, жирная диета, АГ, ГХС и др. Для того, чтобы ХС накапливался в стенке артерии, необходимо эту стенку повредить. Полагают, что такую роль играют эндоперекиси, дефицит простаглицина, дефицит или избыток оксида азота, некоторые вирусы, в частности, цитомегаловирус и вирус простого герпеса. Вирус простого герпеса не только находят в поражённых атеросклерозом сосудах, но и его помощью удаётся воспроизвести АС у некоторых видов животных и птиц даже при нормальном уровне ХС в крови. Вокруг бляшек и в них самих разрастаются ГМК. Бляшки сужают просвет сосуда, склонны к изъязвлению. Этим они провоцируют тромбоз артерии в месте расположения бляшки и микроэмболию других участков сосуда (дистальнее) частицами отрывающимися от бляшки.

Атеросклерозу как процессу накопления ХС в стенке артерий предшествует нарушение структуры основного вещества соединительной ткани (гликозоаминогликанов), скопление в стенке артерий плазменных белков, макрофагальная инфильтрация, накопление факторов воспаления, усиление адгезивных и экссудативных процессов. В развитии АС в настоящее время выделяют стадии: долипидную, липоидоза, липосклероза, атеромадоза, атеросклероза.

В синтезе ЛПВП, выводящих ХС, важную роль играют моноеновые и полиеновые (полиненасыщенные - ПНЖК) жирные кислоты (олеиновая; линолевая, линоленовая, арахидоновая, тимнодоновая, дигомо-γ-линолевая, докозагексановая). Насыщенные ЖК содержатся в наибольшем количестве в жирах животного происхождения, ненасыщенные - в жирах растительных. Для молодого организма их соотношение должно быть 2:1, для пожилых-1:1, при некоторых гиперлипидемиях -1:2. Грубая пищевая клетчатка (в овощах, хлебе, фруктах) сорбирует и удаляет из кишечника избыток ХС. Ненасыщенные жирные кислоты – источник синтеза ПГ. При их дефиците развивается отставание в росте, в умственном развитии, возникают поражения печени, нарушается рост волос.

В условиях недостаточности ПНЖК холин снижает или полностью теряет свои липотропные свойства. Потребность в ПНЖК = 8-10 г/сут. Содержание ПНЖК в крови падает при эмфиземе легких (с 5,2% до 4,2%). Под влиянием ПНЖК, жиров с высоким йодным числом снижается синтез в печени ХС. Наибольшим йодным числом обладают льняное, конопляное

и подсолнечное масла. При безжировом питании усиливается синтез ХС в печени и его перераспределение (из плазмы в печень и надпочечники). Аскорбиновая кислота усиливает как синтез ХС, так и его обмен, в частности, - стабилизирует утилизацию его тканями. Уровень ХС в крови больше зависит не от урона его поступления с пищей, а от функции щитовидной железы (гипофункция её усиливает атерогенез). Сливочное и растительное масла угнетают функцию щитовидной железы, а говяжий жир, наоборот, - возбуждает функцию железы. Экзогенный ХС тренирует и укрепляет ауторегуляторные механизмы контроля ХС, стимулируют синтез лецитина (Н.С.Петровский, 1969).

**Холестерин- $C_{27}H_{46}O$**  – греч. chole желчь+ stear жир- одноатомный ненасыщенный циклический спирт, находящийся в организме в свободном виде и в виде эфиров (эстеров) высших жирных кислот. Человек получает с пищей 0,2-0,5 г ХС. 80% всего ХС организм синтезирует сам: в печени – 50%, в эпителии конечной части тонкой кишки – 15% и остальное количество – в коже, надпочечниках, половых железах.

Из кишечника пищевой ХС в составе хиломикронов попадает в воротную вену и в печень. Пищевой ХС усваивается не более, чем на 35 – 40 %, независимо от его содержания в пищевых продуктах. ХС нерастворим в воде, поэтому для его всасывания нужны желчные кислоты, синтез которых в печени сам же ХС и стимулирует.

**В метаболизме ХС важнейшую роль играют 4 фермента.** Они, фактически, и являются объектами лекарственного воздействия:

- 1) холестерол-7-альфа-гидроксилаза;
- 2) ГМК-КоА-редуктаза (3-гидрокси-р-метил глутарил КоА-редуктаза;
- 3) АХАТ-Ацил-КоА-Холестерин-Ацил-Трансфераза;
- 4) ЛХАТ-Лецетин-Холестерин-Ацетил-Трансфераза.

**Холестерол-7-альфа-гидроксилаза** - ключевой фермент синтеза жёлчных кислот (ЖК). Они активируют липазу сока поджелудочной железы, идеально обеспечивают эмульгацию жиров и всасывание продуктов их расщепления, в том числе ХС. Эмульгацию обеспечивают также пузырьки  $CO_2$ , образующиеся при взаимодействии желудочного сока с бикарбонатом 12-ти перстной кишки. ЖК поступают в жёлчь в виде конъюгатов с таурином или глицином (парных ЖК). Все ЖК – производные холановой кислоты. Первичные ЖК: хенодезоксихолева, холева, таурохонодесоксихолева, гликохонодесоксихолева, таурохолева, гликохолева. Вторичные ЖК (образуются в тонком кишечнике): литохолева, дезоксихолева.

**ГМК-КоА-редуктаза** - обеспечивает синтез из ацетилкоэнзима А мевалоновой кислоты, а из мевалоната – ХС, который по закону обратной связи регулирует активность ГМГ–КоА редуктазы. ).

**Фермент АХАТ** - обеспечивает эстерификацию ХС жирными кислотами, перенос («закачку») ХС из ЛПНП в состав ЛПВП. В этом ему «помогают» эстрогены и тироксин. ХС в составе ЛПВП не атерогенен.

**Фермент ЛХАТ.** Синтезируется в печени, белковую его часть составляет аполипопротеин А-I. ЛХАТ «закачивает» по несколько сотен молекул ХС в ЛПВП, результате чего маленькие дискообразные частицы ЛПВП-3 превращаются в крупные сферы- мицеллы ЛПВП-2. Включение ХС в состав ЛПВП превращает его в «транспортный», легко выводимый. В тонком кишечнике синтезируется апобелок А-IV. Он активирует ЛХАТ.

В обмене ХС принимают участие инсулин, глюкагон, адреналин, гепарин.

#### **4. Клиника АС.**

Определяется местом и тяжестью склерозирования артерии. Главные проявления АС определяются нарушениями кровообращения в коронарных, мозговых и периферических артериях.

#### **5. Целевые установки при лечении АС.**

**Основные:** ОХС крови < 5,0 (5,2) ммоль/л; -ХС ЛПНП < 3,0 (4,1) – снижение на 25%; -ХС ЛПВП > 0,9-1,0 (> 1,25) у мужчин и > 1,2 (2,5) ммоль/л у женщин; триглицериды < 2 ммоль/л; коэффициента атерогенности (КА) < 3,0.

КА = (ОХС – ЛПВП)/ЛПВП. В норме КА = 3,0-3,5 у мужчин и несколько больше может быть у женщин.

**Дополнительные:** устранение курения, гиподинамии, недостатка микроэлементов в воде, снижение доли жиров в энергетической ценности пищи до 30%, а насыщенных жиров до уровня менее 1/3 всего потребляемого жира; ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>; окружность талии у мужчин < 102 см, у женщин < 88 см; АД < 140/90 мм рт. ст.

#### **6. Средства лечения атеросклероза.**

Не оправдали себя как средства для лечения АС: фибраты, некоторые витамины (А, С, РР, В<sub>1</sub>), ингибиторы всасывания пищевого ХС: холецирамин, квантолан, пектин, препараты «ловушки» кислородных радикалов и окислительно–модифицированных ЛПВП - антиоксиданты: эйканол, эпаден. Снижение уровня ХС с их помощью возможно только при применении токсических доз этих препаратов. Эффективность чеснока (алисат) связана с селеном, но она низка, а аллергические реакции часты. Алисат снижает также продукцию семенной жидкости, вызывает гипогликемию. Эффект применения при АС плазмафереза, а также реофереза кратковременный.

**Основу современной терапии АС** составляют ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы - статины.

#### **7. Характеристика статинов.**

Естественные статины - продукты жизнедеятельности гриба *Aspergillus terreus*: правастатин (липостат), симвастатин (зокор), ловастатин (мевакор), флувастатин (лескол).

#### **Противопоказания к назначению статинов:**

активное заболевание печени, беременность (во время применения статинов и 1 месяц после него должны применяться методы контрацепции) и кормление грудью.

**Предостережения.** Статины нужно с осторожностью применять у перенесших заболевание печени или злоупотребляющих алкоголем. До и во время лечения необходимо определять активность печеночных ферментов и проводить функциональные тесты печени. Следует прекратить применение статинов, если активность трансаминаз сыворотки при повторном определении (т.е. достаточно стойко) в 3 раза превысит верхний предел нормы.

**Побочные явления:** обратимый миозит, головная боль, боли в животе, тошнота, рвота.

**Влияние статинов на мышцы.** Поражение мышц, вплоть до рабдомиолиза с почечной недостаточностью. Если активность креатинкиназы повышается более чем в 10 раз по отношению к верхнему пределу нормальных величин, следует заподозрить миопатию и прекратить применение статинов. Вероятность развития миопатии увеличивается при комбинировании статинов с фибратами, гиполипидемическими дозами никотиновой кислоты, иммунодепрессантами, эритромицином, кларитромицином, противогрибковыми средствами группы азолов.

**8. Лекарственные растения в лечении АС:** луковицы чеснока полевного, плоды земляники лесной, плоды шиповника майского, трава тысячелистника обыкновенного, листья крапивы двудомной и др.

### 9. Литература:

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник./Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. –М.:ГЭОТАР-МЕД., 2003.-640с.

2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник. – 2 изд./В.Г.Кукес – М.,2000.-517с.

3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б.Белюсова, В.В.Яснецова. Вып. VII.-.-М.: «Эхо», 2006.-1000с.

4. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений/Н.Н.Сафонов.- М.: Изд-во Эксмо, 2006.-312с.

5. Чазова И.Е. Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома/И.Е.Чазова, В.Б.Мычка//Consilium medicum,2004.-Т.6,№5.-С.296-299.

6. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов/А.А.Лякишев//РМЖ,2003.-Т.11,№4.-С.193-196.

7. Обрезан А.Г. Современные подходы к лечению атеросклероза/А.Г.Обрезан, К.М.Николин//Terra medica,2003,№1.-С.24-26.

## 6. Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь)

### 1. Понятия.

#### Артериальная гипертензия (АГ)

-клинический синдром, проявляющий себя неадекватным повышением АД и создающим риск развития нарушения кровоснабжения органов и систем организма;

-метаболический синдром, проявляющий себя генерализованным нарушением функции клеточных мембран, повышением их проницаемости для Na, K, перегрузкой клеток Ca, ускорением распада макроэргических фосфатов, ухудшением утилизации глюкозы, дефицитом АТФ, развитием дислипидемии и раннего АС, экспрессией гистона ДНК, приводящих к гипертрофии мышечных клеток и гиперпродукции коллагена;

-адаптационная реакция организма на факторы, повреждающие метаболизм.

**Гипертоническая болезнь (ГБ)** - хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром артериальной гипертензии (ВНОК, 2002).

**Критерии АГ (ГБ):** АДс>40 мм рт. ст., АДд> 90 мм рт. ст.

**2. Этиология** - неизвестна.

#### 3. Патогенз АГ.

В основе патогенеза АГ лежат: активация гипоталамо-гипофизарной и симпато-адреналовой систем (ГГ-САС); активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

**4. Клиника АГ** – симптомы недостаточности мозгового кровообращения, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), поражений почек, глаз.

**Фармакологические пробы при АГ** проводятся с фентоламином, фуросемидом, каптоприлом.

**5. Цели и принципы лечения АГ** (рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов).

Лечение АГ ориентируется на 2 критерия: 1) уровень суммарного сердечно-сосудистого риска, 2) уровень САД и ДАД. Стратификация риска развития СС осложнений для оценки прогноза инфаркта миокарда, мозгового инсульта при АГ (за 10 лет): низкий < 15%, средний = 15-20%, высокий = 20-30%, очень высокий ≥ 30%.

1. Риск низкий – наблюдение за АД 6-12 мес.

2. Риск средний – решение вопроса о лечении в течение нескольких недель.

3. Риск высокий и очень высокий.

Факторы риска и анамнез	АД мм рт. ст.		
	140-159/90-99	160-179/100-109	≥ 180/110
I. Только факт АГ	низкий	средний	высокий
II. 1-2 ФР	средний	средний	Очень высо-

			кий
III. $\geq 3$ ФР или поражение органов- мишеней, или диабет	высокий	высокий	Очень высокий
IV. Наличие сопутствующих заболеваний, включая СС и почечные	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

В последних рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов придаётся меньшее, чем ранее, значение ангиопатии сетчатки глаз, но большее – протеинурии, снижению СКФ  $< 60-70$  мл/мин., величине ПД.

**Принцип ступенчатой терапии:** переход от монотерапии к назначению двух, трех, четырёх препаратов.

**Схема ступенчатой терапии АГ у взрослых лиц:**

**0 ступень** – немедикаментозное лечение. Диета с ограничением Na, алкоголя, нормализация МТ, исключение курения.

**1-я ступень** - минимальная доза одного из ЛС: диуретик (ДУ) тиазидный, бета-адреноблокатор (БАБ), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонист кальция (АК).

**2-я ступень** – одно ЛС в средней дозе, или добавление второго ЛС (ступень 1), или замена ЛС.

**3-я ступень** – два ЛС в средней дозе + третий из 1-ой ступени, или замена 2-го ЛС.

**4-я ступень** – добавление третьего и четвертого ЛС.

Традиционные ЛС для лечения АГ: диуретики, БАБ, ИАПФ, АК, альфа-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов АТ II, блокаторы имидазолиновых рецепторов.

**Новые классы гипотензивных средств:**

1-Ингибиторы ренина

2-Антагонисты вазопрессина

3-Ингибиторы нейротензидазы

4- Антагонисты рецепторов серотонина (кетансерин)

5-Антагонисты рецепторов дофамина (фенолдопам)

6-Аналоги простагландина I-2 (илопрост)

7-Ингибиторы липоксигеназы (фенидон)

8- Циклетанин

9- Активаторы калиевых каналов (BRL-34915)

10- Блокаторы натриевых каналов (6-йодамилорид)

11- Антагонисты эндотелина.

**6. Характеристика антигипертензивных препаратов.**

В большом числе многоцентровых исследований не выявлено существенных различий в соотношении рисков «новых» классов препаратов перед «старыми». Ранее обсуждались «нежелательные комбинации» антигипертензивных ЛС. В «Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК, 2004» такого упоминания нет.

нения нет. Отмечаются только эффективные и хорошо переносимые комбинации: диуретики и бета-адреноблокаторы, диуретики и ингибиторы АПФ, диуретики и антагонисты кальция, дигидропиридиновые антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и антагонист рецепторов АТ II, альфа+ бета-адреноблокаторы.

### **Ингибиторы АПФ:**

подавляют выработку не только АПФ, но и альдостерона в надпочечниках, а также подавляют распад БК:

- каптоприл (капотен)-12,5; 25; 50; 100 мг х 2-3 раза/сут,
- периндоприл (престариум) –4мгх 1раз/сут.,
- лизиноприл (диротон) –2,5; 5; 10; 20 мг/сут.,
- эналаприл (ренитек, энап,энам, эднит,берлиприл)-2,5; 5; 10; 20 мг/сут.,
- трандолаприл (гоптен)-10 мг/сут.,
- моноприл (фосиноприл) –10 мг/сут.,
- хинаприл (аккупро) –5; 10; 20 мг х 2 раза сут.

При патологии почек не связанной с сахарным диабетом (СД) назначение ИАПФ является более важным, чем степень снижения АД. У больных СД снижение АД не менее принципиально, чем блокада РААС.

У пожилых больных особенно важно стремиться достичь целевых значений для АДс и пульсового давления (ПД). Уменьшение АДд ниже 70 мм рт. ст. у пожилых ухудшает прогноз. Данные в пользу того или иного ЛС у больных СД 2-го типа недостаточны и противоречивы.

Зофеноприл (зокардис), как и каптоприл, содержит сульфгидрильную группу, которая участвует в реализации его эффекта. Превосходит каптоприл в 3-10 раз по эффективности и имеет период полувыведения 5,5 часов (против 1,9 у каптоприла), поэтому может применяться 1 раз (утром с 8 до 10 часов) – дозы: 7,5 – 15 – 30 – 60 мг.

Ранее отмечали слабую эффективность ИАПФ у негров,однако в 2002году завершилось исследование AASK, в котором отмечается, что у «афроамериканцев» ИАПФ были несколько более эффективными, чем БАБ в замедлении падения СКФ. ИАПФ эффективны в отношении профилактики прогрессирования диабетической нефропатии. ИАПФ, в частности, акупро, стимулируют синтез цитопротекторных стресс-белков HSP70 и синтез оксида азота. Реализация этих механизмов связана с шаперонным механизмом, т. е. со способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать ренатурацию денатурированных белков, препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий.

**Антагонисты кальция (АК),** или, точнее, блокаторы медленных кальциевых каналов - БКК (БМКК). Они затрудняют ток ионов кальция в клетку и, тем самым, - эфферентацию ответа. Мышечное движение требует увеличения внутриклеточного кальция до  $\geq 10^{-5}$  моль/л, расслабление – уменьшения до  $\leq 10^{-7}$  моль/л.

**Механизмы транспорта кальция внутрь клетки:** натрий зависимый; калий и кальций АТФ-зависимые; протонно-натриевый; натрий-кальциевый.

Сердце и поперечно-полосатые мышцы используют, в основном, кальций из саркоплазматического ретикулума (СПР). В этих мышцах кальций соединяется с актином. Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов используют кальций внеклеточный. В них он соединяется с миозином. Гладкие мышцы могут также сокращаться без деполяризации клеточных мембран. Кальций в них поступает не через потенциалуправляемые кальциевые каналы (N, L, P, Tt) и через хеморецептор-управляемые селективные каналы мембран. Их известно три типа:

- ВАК –рецепторные;
- инозитолрецепторные;
- рецепторы Gi –белков.

Среди потенциалзависимых кальциевых каналов для ГМК наиболее важен их L- тип (4 изоформы, 5 белковых субъединиц:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\sigma$ ).

**Блокаторы L и T- типов кальциевых каналов:**

- фенилалкиламины (верапамил),
- бензодиазепины (дилтиазем),
- дигидропиридины (нифедипин; кордипин-ретард, никардипин, лацидипин, нитрендипин), алодипин(норваск, стамло);
- дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин).

**Избирательность действия у БКК:** синусовый узел (СУ)- верапамил; ГМК сосудов- нифедипин; артерии гладких мышц -циннаризин.

**ФД-эффекты АК:**

- снижение АД и активация САС и ГГ-РАС;
- расслабление коронарных артерий, артериол;
- увеличение АТФ в клетке;
- увеличение СКФ, выведения Na.

До последнего времени среди АК преимущество отдавали препаратам дигидропиридиновой (нифедипин, амлодипин и др.) группы, селективно блокирующих кальциевые каналы в кровеносных сосудах. Сейчас отмечается высокая эффективность недигидропиридинового препарата-изоптина, а точнее, его ретардной формы изоптина СР (верапамила SR)-240-360 мг/сут. в один приём. Высокая эффективность отмечена у ЛП «Тарка» (изоптин СР 180мг+ трандолаприл 2мг). При гиперрениновой форме АГ АК обеспечивают спокойное снижение АД, а ИАПФ - сначала резкое, но через 2-4 недели эффект становится ожидаемым. АК эффективно замедляют проявления атеросклероза сонных артерий.

**Альфа –адреноблокаторы:** селективные  $\alpha_1$ -блокаторы: празозин 1; 2; 5 мг/сут.; доксазин (тонокардин) –1; 2; 4; 8 мг/сут. и неселективные: фентоламин (для длительного лечения не используется!).

**Диуретики.** В лечении АГ наибольшее применение (в низких дозах) находят: индапамид (арифон) 1,5 мг/сут., гипотиазид (гидрохлортиазид, дихлотиазид) –25 мг/сут.- 7 дней, а затем 12,5 мг/сут.

Следует учитывать, что выведение ионов натрия усиливает выведение в мочу ионов водорода; внутриклеточная среда ощелачивается. Это усиливает приток в кровь уратов, ухудшает метаболизм тканей и способствует росту АД, гипертрофии канальцев почек. Уменьшают гиперурикемию ИАПФ, антагонисты АТ II рц, аллопуринол.

Тиазидовые диуретики эффективны в отношении профилактики сердечной недостаточности.

**БАБ** Некоторые БАБ (пиндолол, ацебуталол) связываются не только с  $\beta$ -адренорецепторами, но частично и лигандами всех адренорецепторов и стимулируют их до физиологического уровня. Эти БАБ в покое не должны изменять ЧСС; выброс КХА при физической или психической нагрузке также не должен вызывать роста ЧСС. Этот феномен называют **ВСА–внутренней симпатомиметической активностью**. Препараты этого типа (высокоселективный небиволол и неселективный карведилол) в настоящее время рекомендуются для лечения больных с метаболическим синдромом (страдающих инсулинорезистентностью).

В целом для БАБ характерны:

- блок  $\beta$ -рецепторов,  $\beta$ -рецепторов ЮГА и уменьшение за счёт этого продукции ренина (приблизительно на 60%), блок выхода калия из клетки (мембраностабилизация);
- угнетение синтеза тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей;
- угнетение нервных реакций;
- угнетение гипертрофии ГМК (миокард, сосуды);
- угнетение выхода тромбосана  $A_2$  и, тем самым, угнетение агрегации тромбоцитов и увеличение отдачи  $O_2$  эритроцитами;
- увеличение синтеза оксида азота (NO)-нибеволол;
- увеличение ритмики и сократимости матки, ЖКТ, мышц бронхов, нижнего сфинктера пищевода;
- физиологический антагонизм к КХА.

**Проблемы БАБ:** развитие синдрома Рейно, импотенции, обострение бронхита, дислипидемии, сахарного диабета, снижение головного кровотока.

#### **Антагонисты рецепторов АТ II:**

- валсартан (диован)-80, 160 мг  $\times$  1 раз/сут,
- ирбесартан -75,150, 300 мг  $\times$  1 раз/сут,
- лозартан калия (козаар)-50 мг  $\times$  1 раз/сут,
- телмисартан -40, 80 мг  $\times$  1 раз/сут,
- эпросартан- 600 мг  $\times$  1 раз/сут.

#### **Комбинированные препараты для лечения АГ:**

- Логимакс = метопролол + фелодипин;
- Капозид = каптоприл + гидрохлортиазид;
- Ко-ренитек (Энап Н) = эналаприл+ гидрохлортиазид;
- Нолипрел = периндоприл + индапамид;

- Гизаар = лазартан + гидрохлортиазид;
- Ко-диован = валсартан + гидрохлортиазид;
- Тарка = трандолаприл + верапамила гидрохлорид.

### **Гипотензивные ЛС центрального действия (симпатолитики).**

**Первое поколение:** резерпин и метилдопа оказывают седативный эффект, а метилдопа (дофа, допегит, альдомет) - вызывает сонливость, снижение либидо, отёки, поражение печени и гемолитическую анемию. Сейчас их практически не применяют, за исключением метилдопа при АГ во время беременности, где его безопасность доказана.

**Второе поколение:** клонидин - мощный агонист  $\alpha^2$ -адренорецепторов центрального действия. Сейчас относительно широко применяется только в США. Он обладает побочными действиями, присущими препаратам первого поколения, вызывает сухость во рту, синдром отмены. Недавно установлено, что клонидин является центральным агонистом не  $\alpha^2$ -адренорецепторов, а - имидазолиновых, но не селективным.

**Третье поколение ЛС центрального действия - агонисты имидазолиновых рецепторов:** моксонидин, альбарел, несколько слабее - рилменидин. Моксонидин (физиотенз) в европейских странах применяется с середины 90-х годов и хорошо себя зарекомендовал (0,2 мг × 1 раз в сутки - не более 0,6 мг/сут. дробными порциями). Чем выше АД, тем выше эффективность препарата (как и у других гипотензивных ЛС). Препарат не отягощает ни бронхиальной астмы, ни сердечной недостаточности, не даёт синдрома отмены, снижает инсулинорезистентность.

### **АГ у беременных (и АГ беременных).**

Существует согласованное мнение о целесообразности лечения тяжёлой АГ у беременных, но необходимость лечения мягких форм гипертензии является спорной. При АД ниже 170/100 мм рт. ст. ЛС беременным лучше не назначать.

Кормление грудью не увеличивает АД. Все антигипертензивные препараты, применяемые кормящей матерью, секретируются с молоком. Большинство из них присутствует в молоке в ничтожно малых концентрациях, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в молоке сопоставима с концентрацией в плазме крови.

### **Помнить!**

Диуретики, ингибиторы АПФ уменьшают ОЦК, поэтому их не следует применять при беременности, при стенозах митрального и аортального клапанов.

Теофиллины, карбамазепин, фенобарбитал, амитриптилин, имипрамин снижают эффект АК.

НПВП снижают эффект БАБ и ИАПФ, усиливают нефротоксические эффекты диуретиков.

Протеинурию ДУ увеличивают, ИАПФ - уменьшают, АК - не изменяют.

**7. Лекарственные растения в лечении АГ:** трава пустырника, трава барвинка малого, цветки боярышника кроваво-красного, корневища ва-

лерианы лекарственной, трава тысячелистника, луковицы чеснока посевного и др.

### **8. Литература:**

1. Бойцов С.А. Результаты исследования ALLHAT: революция в лечении артериальной гипертензии или просто новые факты/С.А.Бойцов//*Consilium medicum*, 2003.–Т.5, № 5.–С.264-271.

2. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии/Европейское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество кардиологов, 2003 г./Подготовители текста рекомендаций Е.В.Шляхто, А.О Конради, И.Е.Чазова [и др.]. Перевод А.О. Конради//*Артериальная гипертензия*, 2004.–Т.10, № 2.–С.65-97.

3. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений/Н.Н.Сафонов.–М.:Изд-во «Эксмо», 2006.–312с.

4 Мычка В.Б. β-Блокаторы и сахарный диабет типа 2/В.Б.Мычка, И.Е.Чазова /*Артериальная гипертензия*, 2002.–Т.8,№5.–С.160-164.

5. Кобалава Ж.Д. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертензией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АР-ГУС)/Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, Л.А.Склизкова [и др.]//*Артериальная гипертензия*, 2002.–Т.8, №5.–С.165-168.

6. Жданова О.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых людей/О.Н.Жданова// *Артериальная гипертензия*, 2002.–Т.8,№5.–С.181-184.

7. Ольбинская Л.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии / Л.И.Ольбинская // *Consilium medicum*,2005,№2. Приложение.- С.27-28.

8. Чазова И.Е. Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений - е только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE)/И.Е.Чазова//*Артериальная гипертензия*, 2003.–Т.9,№1.–С.5-8.

9. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: просто о сложном/И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова//*Consilium medicum*, 2006.–Т.8,№5.–С.5-11.

10. Ратова Л.Г. Эффективность гизаара у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка /Л.Г.Ратова, В.В.Дмитриев, В.Е.Синицин [и др.] // *Артериальная гипертензия*, 2002.–Т.8,№2.–С.57-60.

## 7. Ишемическая болезнь сердца

### 1. Понятия.

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** - болезнь сердца, обусловленная неспособностью коронарной системы обеспечивать в миокарде кровоток, адекватный его потребностям (ВОЗ, 1962г).

Устаревшие синонимы ИБС: коронарная болезнь сердца, коронарная недостаточность.

**Острый коронарный синдром** – любая группа клинических признаков, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Включает в себя: острый инфаркт миокарда; инфаркт миокарда с подъёмом или без подъёма сегмента ST ЭКГ; инфаркт миокарда, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам; нестабильную стенокардию.

**2. Этиология ИБС** – в 95% случаев атеросклеротическая, редко – следствие спазма непоражённых коронарных артерий (КА).

**3. Патогенез ИБС** – ишемия миокарда как следствие снижения коронарного кровотока (КК); падения АД, анемии, васкулита КА, высокого сопротивления выбросу крови из ЛЖ (при аортальном стенозе, гипертоническом кризе). В последних случаях говорят не об ИБС, а об ишемическом синдроме. Для того, чтобы АС-поражение КА вызвало симптомы ИБС в покое, степень сужения просвета КА должна быть не менее 75%. При стенозе КА до 50% возникает рефлекторная дилатация интактных участков артерии. Хроническая ишемия стимулирует развитие коллатерального кровотока. В результате такое поражение КА в обычных условиях ничем себя не проявляет.

**4. Синдромы ИБС:** болевой, аритмический, сердечной недостаточности.

### 5. Классификация ИБС:

- внезапная коронарная смерть;
- стенокардия;
- инфаркт миокарда;
- постинфарктный кардиосклероз;
- нарушения ритма сердца;
- сердечная недостаточность;
- «новые ишемические синдромы»: станнирование, гибернация, пре-кондиционирование, реперфузионный и острый коронарный синдромы.

### 6. Стенокардия stenocardia (греч. stenos узкий, kardia сердце)

-клинический синдром, характеризующийся развитием типичных давяще-сжимающих или рвущих болей за грудиной, в области сердца, реже в горле. Боли носят схваткообразный характер, длятся до 20 мин, не имеют чёткой границы на грудной клетке («симптом ладони»), часто иррадируют вверх и влево, реже в верхние отделы живота. Важной особенностью стенокардии является хороший эффект нитроглицерина. Приступ болей купируется в течение 1-3 минут. Исключение — стенокардия Принцметала.

**Тяжесть стенокардии** (функциональный класс - ФК) определяется тяжестью и, в значительной мере, длительностью боли: а) 2-15 мин — это не опасно! б) 15-20 мин — опасно! в) более 20 мин — очень опасно! Вероятность развития инфаркта миокарда при длительности стенокардии >40 мин достигает почти 100%.

#### **Функциональные классы (ФК) стенокардии:**

- I — боли только при физических нагрузках высокой интенсивности.
- II — боли при умеренных нагрузках.
- III — боли при небольших нагрузках.
- IV — боли при минимальных нагрузках и в покое.

Стенокардия — результат острой кратковременной абсолютной или относительной коронарной недостаточности. Выделяют стенокардию стабильную и нестабильную. При стабильной стенокардии боли появляются и исчезают при стереотипных (стабильных) обстоятельствах, повторяются с различной частотой в течение не менее 1 месяца. Нестабильная стенокардия *stenocardia variabilis seu progressiva* (лат. *progressivus* идти вперед) - это:

- 1) впервые возникшая стенокардия, т.е. давностью  $\leq 1$  мес.;
- 2) усиливающаяся раз от раза по частоте, тяжести, появляющаяся в нестереотипных обстоятельствах, днём и ночью, а также в покое;
- 3) стенокардия в раннем постинфарктном периоде (через 10-14 дней);
- 4) стенокардия Принцметала. (M.Prinzmetal et al., 1959), возникающая, как правило, ночью и купирующаяся не нитроглицерином, а антагонистами кальция. На ЭКГ обычно возникают быстропреходящие подъём ST от 2 до 30 мм, патологический Q, расширяются и начинают инвертироваться или увеличиваться и, в 50% случаев возникают разнообразные НРС.

#### **Фармакологические пробы при стенокардии:**

**провокационные:** с эргометрином, с дипиридамолом, с аденозином; с симпатомиметическими аминами: изопротеренолом, допутамином, арбутамином, адреналином;

**разрешающие:** с нитроглицерином, пропранололом, гилуритмалом, хлористым калием, атропином.

**7. Инфаркт миокарда (ИМ) infarctus miocardii** (мелко- и крупноочаговый) - один или несколько ограниченных участков некроза сердечной мышцы как результат фатальной острой коронарной недостаточности.

#### **Типичное течение свежего ИМ:**

1. Продром - развитие нестабильной стенокардии (ранее этот период назывался преинфарктным состоянием).
2. Острейший период - от 30 мин до 2 часов.
3. Острый период (некроз) - 2-10 дней (или несколько дольше - до 14 дней).
4. Подострый период - до 4-8 недель.
5. Постинфарктный (стадия рубцевания) — до 2-6 мес.

После одного года И.М. называют уже не свежим, а старым.

#### **8. Принципы лечения стабильной стенокардии:**

- купирование приступов;
- предупреждение приступов;
- устранение риск-факторов (курение, ожирение);
- лечение атеросклероза, артериальной гипертензии.

Всем больным, не имеющим противопоказаний, назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75—160 мг 1 раз/сут. При невозможности использовать АСК (из-за аллергии или побочных проявлений) рекомендуют назначить клопидогрел (75 мг 1 раз/сут) или тиклопидин (250 мг 2 раза/сут).

**Нитраты:** нитроглицерин, нитросорбид, сустак и др. - **средства спасения.**

**БАБ** - препараты выбора в лечении стенокардии напряжения: кардиоселективные (атенолол, метопролол и др.) и неселективные (пропранолол и др.). При этом следует удерживать ЧСС в интервале 50—60 в 1 мин (менее 50 в 1 мин у больных с тяжелой стенокардией, если лечение хорошо переносится и не возникает тяжелых нарушений внутрисердечной проводимости).

**Антагонисты кальция** - препараты выбора в лечении стабильной стенокардии **Ингибиторы АПФ** - целесообразны у больных с подтвержденной ИБС без признаков сердечной недостаточности (СН): периндоприл в дозе 8 мг/сут, рамиприл в дозе 10 мг/сут.

**Гиполипидемические препараты:** статины.

### **9. Принципы лечения нестабильной стенокардии:**

лечение в стационаре: нитраты, БАБ, АК.

### **10. Принципы лечения инфаркта миокарда:**

- неотложные мероприятия: обезболивание (наркотики); кислород,
- раннее лечение: тромболитики – восстановление коронарного кровотока,
- лечение осложнений, в т.ч. ограничение зоны некроза,
- реабилитационные мероприятия.

**«Идеально»:** от звонка до иглы < 90, от двери до иглы < 20 минут.

**Фибринолитическая терапия (тромболизис)** назначается при давности ИМ < 12 часов и ясном сознании больного.

Предпочтительны: стрептокиназа 1,5 млн. МЕ – 30-60 в 100 мл физ. раствора или 5 % глюкозы, урокиназа – 1000-2000 МЕ/кг/час – несколько часов. Гепарин – необходимое дополнение!

**Помнить!** Риск геморрагического инсульта при тромболизисе от 0,5 до 1,5 %, реперфузионные осложнения - в 100 %. При АДс > 180 мм рт.ст. и давности ИМ > 24 часов тромболизис нежелателен. Не рекомендуются АК. ИАПФ применяются, если нет гипотензии, БАБ - если нет бронхоспазма, отёка лёгких.

Нитроглицерин в/в первые 24-28 часов. Коррекция ацидоза, устранение шока, нарушений ритма сердца (НРС).

После выписки из стационара: ИАПФ; аспирин; БАБ: метопролол (беталок, вазокордин, эгилок), бисопролол (конкор), карведилол (дилатренд); вспомогательные ЛС: инозие-Ф, предуктал.

## 11. Механизмы действия и безопасность нитратов.

Нитраты – субстрат для образования оксида азота (NO). Для превращения нитратов в NO нужны сульфгидрильные (SH) группы. Донаторы SH-групп: метионин, N-ацетилцистеин, каптоприл. Для превращения в NO молсидомина (корватон, сиднофарм) SH-группы не нужны. Донаторы SH-групп могут реагировать с нитратами только вне клетки, поэтому, например, метионин не восстанавливает в должной мере потерянную чувствительности к НГ. Лозартан (и др. блокаторы АТII рц) снижает вызываемую нитратами продукцию супероксида. Гидралазин предупреждает толерантность к нитратам.

Как только исчерпываются запасы SH и NO не образуется,- эффект от приёма нитратов исчезает. Это называют «**толерантностью**». Требуется перерыв в лечении на несколько дней или прерывистый приём нитратов, что небезопасно, т.к. ИБС остаётся. Отсюда и неэффективность широко рекламируемых накожных, буккальных и ретардных форм нитратов. Исключение – нитросорбид. Его эффект может у 10-20 % людей удерживаться 1-2 мес.

Таким образом, нитраты обладают вазодилатирующим действием: расширяют все сосуды (в малых дозах – вены, в больших - артерии и артериолы), уменьшают приток крови к сердцу (преднагрузку) и облегчают отток (постнагрузку), т.е. создают условия, когда тот же самый коронарный кровоток оказывается достаточным.

Нитраты усиливают высвобождение тканевого активатора плазминогена, простаглицлина и угнетают продукцию тромбоксана А<sub>2</sub>, улучшая тем самым текучие свойства крови.

Помимо нитроглицерина (НГ), перлинганита, нитро-мака, нитропола, находят применение: 1) изосорбида динитрат (нитросорбид), изокет, кардикет, изомак; 2) изосорбид-5-мононитрат (моночикве, оликард ретард, мономак-депо; 3) препараты нитрозопентона (эринит); 4) нитратоподобные ЛС сиднонимины (молсидомина, корватон, сиднофарм), нитропруссид натрия. По механизму действия они близки к нитратам.

## 12. Литература:

1. Руководство по кардиологии в 4 т. Т.3 Болезни сердца/Под ред. Е.И.Чазова.- М.:Медицина, 1982.-624с.
2. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Руководство для врачей/М.А.Гуревич.-М.:МОНИКИ, 2003.-192с.
3. Терапия с курсом первичной медико-санитарной помощи: Учебное пособие/Э.В.Смолева [и др.]/Под ред.Б.В.Кабарухина.-Ростов нД:Феникс,2003.-544с.
4. Острый инфаркт миокарда. Ведение на догоспитальном и госпитальном этапах: Руководство европейского общества кардиологов/Под ред. И.Н.Бокарева//РМЖ. Приложение.-1998.- №4.-24с.
5. Лечение острых коронарных синдромов без подъёма сегмента ST. Российские рекомендации /Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов/Рабочая группа по подготовке тек-

ста рекомендаций/Н.А.Грацианский, Н.С.Явелов, О.В.Аверков//Consilium medicum. Приложение.-2001.-15с.

6. Маколкин В.И. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца/В.И.Маколкин, К.К.Осадчий//Consilium medicum,2004.-Т.6,№5.-С.304-307.

7. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний/С.Ю.Марцевич//Consilium medicum,2004.-Т.6,№5.-С.308 – 312.

8. Карпов Ю.А. Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция/Ю.А.Карпов, Е.В.Сорокин//Consilium medicum,2004.-Т.6,№5.-С.330-333.

9. Аронов Д.М. Выбор статинов для вторичной профилактики ИБС/Д.М.Аронов//РМЖ,2003.-Т.11,№2.-С.66-71.

10. Михайлов А.А. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда/А.А.Михайлов//РМЖ,2003.-Т.11,№2.-С.75-78.

## 8. Нарушения ритма сердца

### 1. Понятия.

**Нарушения ритма сердца (НРС)** - нарушение: темпа (частоты) сердечной деятельности (в течение отрезка времени), ритмичности повторения сердечных циклов (от цикла к циклу), последовательности возбуждения и сокращения отделов сердца.

В широком значении к аритмиям сердца относят и нарушения скорости проведения возбуждения по сердцу (аритмии проведения импульса: замедления (блокады) и ускорения (преждевременное проведение).

**Вариабельность ритма сердца (ВРС)** – неравномерность, изменчивость синусового ритма во времени. Представление о том, что с помощью оценки ВРС можно оценить активность ВНС в целом или её различных отделов – грубое упрощение.

**Внезапная сердечная смерть (ВСС)** – естественная смерть вследствие сердечной патологии, которой предшествовала потеря сознания в течение одного часа после возникновения острой симптоматики.

**Желудочковая тахикардия** - появление последовательных 3 и более широких комплексов QRS с частотой более 120 в 1 мин. Требуется неотложная кардиоверсия.

**Экстрасистола** – внеочередное возбуждение (сокращение) сердца. В зависимости от места развития экстрасистола может быть предсердной, атриовентрикулярной, желудочковой.

**Этиотропное лечение аритмий** - лечение основного заболевания, вызывающего развитие нарушения ритма.

**Базисная терапия НРС** - направлена на создание благоприятного электролитного фона для воздействия антиаритмическими препаратами (ААТ).

**2. Этиология НРС** – изучена недостаточно.

**3. Патогенез НРС** – связан с изменениями мембранных потенциалов клеток проводящей системы и сократительного миокарда (изменениями структуры белков ионных каналов сердца).

#### **Основные аритмогенные факторы:**

- генетические (моно- и полигенные каналопатии);
- нейрогуморальные и нейрорефлекторные;
- электролитные нарушения;
- ишемия миокарда (нарушение энергообеспечения);
- фоновая патология миокарда;
- проаритмическое действие ЛС;
- механическое раздражение кардиомиоцитов, в т.ч. вследствие дилатации полостей сердца, тракционных эффектов папиллярных мышц при пролапсах митрального и трикуспидального клапанов, воздействия на миокард региргутирующих потоков крови и вследствие нарушения «винтовой» геометрии потока крови по ЛЖ;
- механическое и химическое раздражение перикарда.

Определённую роль в развитии НРС отводят: гемореологическим нарушениям, дериватам фибриногена, агрегации тромбоцитов, высокому уровню тиреотропных гормонов в крови ( $> 11,2$  ммоль/л), «взаимному отягощению» гемодинамических, метаболических и микроциркуляторных расстройств.

Наиболее частыми формами НРС у подростков и юношей являются, по нашим данным, тахикардия, брадикардия, нарушения суточной динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Ещё Янушкевичус с соавт.(1984) среди основных механизмов изменения ритма в пейсмекерах выделяли колебания уровня потенциала покоя, порога возбуждения и скорости спонтанной диастолической деполяризации. С изменениями порога возбуждения связано развитие тахикардии или брадикардии, а также нарушение variability ритма сердца.

В 1980 году в США были проведены большие эпидемиологические исследования, выявившие связь между высокой ЧСС и внезапной смертью у мужчин, причем эта связь оставалась и после учета других факторов риска. Во Фрамингемском исследовании было, в частности, установлено, что увеличение ЧСС на 40 уд/мин у лиц с АДс не менее 140 и АДд не менее 90 мм рт.ст. приводит к удвоению общей смертности.

В исследовании CARDIA (1999) было выявлено, что увеличение у молодых лиц АД на 0,7 мм рт.ст. сопровождается одновременным увеличением ЧСС на 10 уд/мин.

В 2005 году институтом профилактической медицины РФ проведено исследование, где у 15 тысячах лиц от 35 лет и старше выявлена высокая взаимосвязь ЧСС и АД (Шальнова С.В. и др.,2005). Риск внезапной смерти увеличивается уже при ЧСС 77-79 уд/мин., а при ЧСС более 80 уд/мин он увеличивается на 30%.

Эти исследования явились одним из стимулов к созданию пульсурежающих препаратов без отрицательного инотропного действия – ингибиторов ионных токов через f-каналы синусового узла. Первый такой препарат – ивабрадин (кораксан, 5 мг 2 раза/сутки) поступил в продажу.

Достаточно непростой остается оценка значения variability ритма сердца (ВРС). Известно, что низкая variability ритма сердца является прогностически неблагоприятным фактором в плане риска внезапной смерти (ВС) у больных, перенесших инфаркт миокарда. Позитивное влияние соталола и амидорона связывают именно с их бета-блокирующим эффектом. Высокую ВРС рассматривают как элемент вегетативных надсегментарных расстройств, десинхроноз физиологических взаимоотношений активирующих стволовых ретикулярных систем с синхронизирующими системами ствола и зрительного бугра, дезинтеграцию физиологических соотношений между симпатической и парасимпатической системами, парасимпатикотоническую вегетативную дистонию. Для юношей характерны высокая ВРС и частая экстрасистолия и нарушения внутрисердечной проводимости (особенно, синоаурикулярная блокада). Как правило, органической основы в этих случаях не выявляется.

### **Концепции НРС:**

1. Концепция re-entry (Ischman, 1977) – наличие очага с замедленной скоростью проведения импульса (однонаправленный блок проведения возбуждения).
2. Концепция токов повреждения – наличие разности потенциалов между зоной повреждения и нормальным миокардом.
3. Концепция нарушения автоматизма СУ или повышения автоматизма эктопического очага – концепция эктопического ритма.
4. Концепция фазы повышенной возбудимости – наличие «супернормальной» фазы возбудимости (сразу за периодом относительной рефрактерности). Зубец U – в это время подпороговое раздражение может вызвать ответ.
5. Концепция парааритмий – наличие 2-х и более одновременно функционирующих и независимых друг от друга эктопических центров сердечного ритма. Проведение нормального импульса при этом нарушено.
6. Теория «эхо» - повторного входа возбуждения из А-Vузла вверх или вниз.
7. Концепция лабильности ритма (электрической нестабильности) и нарушения его усвоения.

#### **4. Классификация аритмий - единой нет.**

**Формы НРС:** количественные (тахикардии, брадикардии); качественные (эктопические ритмы (экстрасистолы: ЖЭС, ПЭС, АВ, пароксизмальные тахикардии (ПТ): желудочковая (ЖПТ) и наджелудочковая (НПТ); фибрилляции предсердий (мерцательная аритмия - МА), желудочков (ФЖ) и блокады сердца: синоатриальная (СА), внутрипредсердная (ВП), атриовентрикулярная (АВ), внутривентрикулярная (ВЖ).

#### **Классификация НРС и проводимости (В.Н. Орлов, 1983):**

1. Аритмии, обусловленные нарушением функции синусового узла (СУ).
2. Эктопические комплексы и ритмы.
3. Мерцание и трепетание.
4. Нарушение функции проводимости.

#### **Классификация желудочковых экстрасистол (ЖЭС) по В.Lown, N. Wolf, 1971, 1983:**

Класс I: Редкие одиночные монотопные ЖЭС < 30/час.

I A класс- < 1 эс/мин, I B класс- > 1 ЖЭС/мин.

Класс II: Частые одиночные монотопные ЖЭС > 30/час.

Класс III: Политопные ЖЭС.

Класс IV: Групповые формы желудочковых аритмий: IV A – дублеты; IV B – залпы (3-5) и короткие эпизоды (“пробежки” желудочковой тахиаритмии ( $\geq 6$  ЖЭС подряд).

Класс V: Ранние ЖЭС типа R на T.

**Фармакологические пробы** при НРС проводят с гилуритмалом, атропином.

#### **5. Лечение нарушений ритма сердца (НРС):**

-этиотропное;

- базисное – создание благоприятного для ААП электролитного фона ( $K^+$ ,  $Mg^{++}$ , поляризирующая смесь: глюкоза 5-10 % - 250-500 мл + 1-3 г.  $KCl$  + 6-10 ед. инсулина; можно + 3-5 мл 25 % сернокислого магния;
- собственно ААТ: вагусные пробы при наджелудочковых тахикардиях,
- электроимпульсная терапия (ЭИТ) и ААП.

**Тактика лечения НРС** - зависит от тяжести течения заболевания, прогностического значения нарушения ритма сердца, наличия отягощенной наследственности. Медикаментозного лечения не требуют: синусовая брадикардия (исключить курение, алкоголь!), синусовая аритмия, миграция водителя ритма, медленные эктопические ритмы, редкие ( $< 30/$  час) монотопные поздние ЭС. Больной не нуждается в антиаритмической терапии при бессимптомно протекающих нарушениях ритма, при наличии нормальных размеров сердца и сократительной способности, высокой толерантности к физической нагрузке.

**6. Механизм действия антиаритмических препаратов (ААП):** блокада натриевых, кальциевых, калиевых ионных каналов.

### **7. Классификация ААП (V. Williams, D. Harrison):**

**Класс I** – мембраностабилизирующие ЛС:

I a блокируют ток натрия ( $Na$ ) через быстрые  $Na$ -каналы: хинидин, новокаинамид, дизопирамид (ритмилен), аймалин (гилуритмал);

I в- местные анестетики – подавляют автоматизм эктопических очагов, ускоряют реполяризацию: лидокаин, мексилетин, дифенин, тримекаин;

I с – подавляют фазу деполяризации - наиболее мощные ингибиторы натриевой АТФ-азы: аллапинин, пропафенон, этмозин;

**Класс II** – БАБ – подавляют аритмогенные эффекты катехоламинов (КХА) – удлиняют фазу потенциала покоя; увеличивают на ЭКГ интервал PQ: пропранолол, атенолол, метопролол.

**Класс III** – блокаторы калиевых ( $K$ ) каналов – удлиняют фазы реполяризации быструю, медленную, позднюю: амиодарон, бретилия тозилат, соталол; ибутилид (условно).

**Класс IV** – АК – тормозят вход кальция ( $Ca$ ) в клетку, в т.ч. мобилизацию из в/к депо (СПР), обладают отрицательным ино-, хроно-, дромотропным действием: верапамил, дилтиазем).

Другие ААП: сердечные гликозиды (СГ); препараты калия, магния, аденозин, атропин. Комбинированные ААП: пульснорма (аймалин + фенотбарбитал + спартеина сульфат + антазолина гидрохлорид).

### **8. Применение ААП:**

Класс I – МА, ПТ, ЖЭС, ЖТ, ТП.

I a – НПТ.

I в – только при желудочковых аритмиях.

I с – только при наиболее опасных желудочковых аритмиях.

Класс II – наджелудочковые и желудочковые аритмии: ЭС, ПТ, фибрилляция желудочков.

Класс III – желудочковые аритмии, ФЖ, тахикардия при тиреотоксикозе.

Класс IV – МА, ТП.

Эффект ААП считается хорошим, если имеет место подавление ЖТ на 100%, коротких «пробежек» на 90%, парных ЖЭС на 80%, ЖЭС на 70%.

Аритмогенные эффекты ААП индивидуально непредсказуемы. В среднем для каждого из них она составляет около 10% и наиболее высока у ЛС для лечения желудочковых НРС.

### 9. Характеристика ААП.

**Лидокаин** – один из препаратов выбора для лечения желудочковых НРС. Применяется в/в; нагрузочная доза медленно болюсно 1-1,5 мг/кг; при необходимости – повторно болюсно через каждые 5-10 минут 0,5-0,75 мг/кг до достижения максимально возможной дозы 3 мг/кг МТ. Поддерживающая инфузия лидокаина - в дозе 1-4 мг/мин (от 30 до 50 мкг/кг/мин). Продолжение инфузии более 24 часов требует снижения лидокаина до 1-2 мг/мин.

**Мексилетин** оказывает действие, сходное с лидокаином. Увеличению дозы до эффективной могут препятствовать побочные эффекты со стороны ЦНС и ССС, а также тошнота и рвота.

**Новокаинамид (прокаинамид)** – один из препаратов выбора для лечения желудочковых НРС. Вводится в/в из расчета 20-30 мг/мин (не более 12-17 мг/кг МТ), медленно болюсно; в последующем - в/в со скоростью от 1 до 4 мг/мин.

**Аймалин** (гилуритмал) – один из алкалоидов раувольфии змеиной; препарат I C класса; применяется для лечения пароксизмальной желудочковой и наджелудочковой тахикардии. Обладает отрицательным инотропным действием. уменьшает скорость де- и реполяризации. Инактивирует систему  $K^+$ - $Na^+$ -насоса, особенно в ЭС-очагах.

**Карведилол** (дилатренд) – неселективный БАБ - табл. 6,25; 12,5; 25 мг × 2 р/сут. Дает мембраностабилизирующий эффект и антиоксидантный.

**Амиодарон** обычно используют в лечении аритмий, когда другие ЛС неэффективны или противопоказаны. Лечение следует начинать в стационаре или под наблюдением специалиста. Первоначально в течение 10 минут вводится 150 мг амиодарона, затем в течение последующих 6 часов осуществляется постоянная в/в инфузия со скоростью 1 мг/мин, а в дальнейшем при необходимости – 0,5 мг/мин. Важно помнить о многочисленных побочных эффектах амиодарона.

**Соталол** (тахиталол) - 80, 160 мг 2 р/сут.; обладает свойствами антиаритмического препарата III класса и БАБ. Лечение следует начинать в стационаре. Используют при лечении желудочковых и профилактике наджелудочковых аритмий. Необходимо соблюдать осторожность при ХСН. Можно применять при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

**Морацизин** и **этацизин** используют для лечения наджелудочковых тахикардий (АВ-узловой и при синдроме WPW) и желудочковых нарушений ритма сердца/

**Лаптаконитина гидробромид** применяют при МЦА, различных формах наджелудочковых тахикардий и желудочковых нарушений ритма сердца. **Прокаинамид** вводят в/в для устранения наджелудочковых и же-

лудочковых аритмий, но при длительном приеме внутрь возможно развитие волчаночноподобного синдрома/

**Пропафенон** применяют для профилактики и лечения желудочковых нарушений ритма сердца, а также при некоторых наджелудочковых аритмиях

**Хинидин** эффективен в подавлении как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий; может стать причиной аллергических реакций и желудочно-кишечных расстройств. Хинидин – блокатор не только альфа-рецепторов, но и мускариновых рецепторов.

**Аденозин** – средство выбора при купировании пароксизмальной НЖТ.

**Верапамил** - эффективен для купирования и профилактики пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Противопоказан при тахикардиях с широкими комплексами QRS (за исключением случаев, когда доказано, что аритмия является наджелудочковой), при МЦА у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков, а также при ХСН. Его следует с осторожностью применять в сочетании с сердечными гликозидами (способствует увеличению их концентрации в плазме). Высокие дозы препарата могут привести к артериальной гипотензии.

**Бретиллия тозилат** – ААП III класса; применяется только в/в во время реанимационных мероприятий.

**Сердечные гликозиды (СГ)** используют для уменьшения ЧСС при мерцании и трепетании предсердий.

## 10. Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник/В.Г.Кукес, А.К.Стародубцев.–М.:ГЭОТАР-МЕД., 2003.-С.139-200.
2. Шестаков В.Н. Диагностика и лечение аритмий сердца/В.Н.Шестаков.–СПб.:изд-во ДЕАН, 1999.–280с.
3. Сердечная аритмия. Генеалогия и генетика: Учебное пособие/В.А.Шульман, С.Ю.Никулина, Г.В. Матюшин, Д.А. Кужель.-Ростов н/Д.:Феникс; Красноярск:Издательские проекты, 2006.-144с.
4. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии/Д.М.Аронов, В.П.Лупанов.-М.:МЕДпресс-информ, 2002.-296с.
- 5.Маколкин В.И. Частота сердечных сокращений как прогностический фактор у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями/В.И.Маколкин, Ф.Н.Зябрев//Consilium medicum, 2006.-Т.8, №5.-С.99-102.
6. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией//Артериальная гипертензия, 2005.-Т.11,№4.-С.249-251.

## 9. Сердечная недостаточность

### 1. Понятия.

**Сердечная недостаточность** (синоним-аналог – недостаточность кровообращения - НК) - недостаточность насосной функции сердца, обусловленная поражением сердца; клинический синдром, проявляющий себя неспособностью сердца эффективно перемещать кровь из одного круга кровообращения в другой.

### **Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)**

-клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца обеспечивать кровообращение, соответствующее метаболическим потребностям организма, снижением насосной функции сердца, хронической гиперактивацией нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме;

-клинический синдром, проявляющий себя снижением эффективности насосной функции сердца: в первую очередь диастолической (присасывающей), а затем и систолической (изгоняющей).

Тесно связана с нарушениями функционального состояния, интегративных (нервной, эндокринной) и выделительных систем организма (мочевыделительной и желчевыделительной);

**Диастолическая дисфункция (недостаточность) левого желудочка – ДДЛЖ** - неспособность левого желудочка заполняться под низким давлением (левое предсердие работает с перегрузкой, конечное диастолическое давление в левом желудочке увеличивается, но выброс сердца, т. е. левого желудочка остается нормальным).

**Систолическая дисфункция (недостаточность) левого желудочка – СДЛЖ:** неспособность левого желудочка обеспечить должный ударный и минутный объемы выброса (ударный и минутный объёмы сердца).

**2. Патогенез ХСН** - связан также с нарушениями функций печени, почек, эндокринной системы (в основном, альдостерона, ренина, НУФ).

### **3. Классификация НК (Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1935г.):**

1. Острая НК: острая левожелудочковая, острая правожелудочковая, острая левопредсердная.

2. Хроническая НК (лево- и правожелудочковая):

стадия I (начальная) – скрытая НК (только при физической нагрузке);

стадия II (выраженная): II А - одышка при обычной физической нагрузке, нерезкий цианоз, пастозность голеней; II Б – одышка в покое, цианоз, отёки, асцит.

стадия III – конечная (с развитием дистрофии в органах и тканях).

Критерии физической нагрузки для условно усредненного человека: малая нагрузка – до 2 ккал/мин, средняя – 2-4 ккал/мин, значительная – более 4 ккал/мин. «Усредненный» мужчина: возраст = 20-30 лет, рост = 170 см, вес = 70 кг; «усреднённая» женщина: возраст = 20-30 лет, рост = 160 см, вес = 58 кг.

**4. Классификация толерантности к физической нагрузке** Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA, 1964) - четыре функциональных класса (ФК):

**I функциональный класс (ФК)** – отсутствие ограничений физической активности; обычная физическая активность не вызывает симптомов СН;

**II функциональный класс (ФК)** - небольшое ограничение физической активности; обычная физическая активность вызывает усталость;

**III функциональный класс (ФК)** – выраженное ограничение физической активности;

**IV функциональный класс (ФК)** - симптомы СН присутствуют в покое.

#### **5. Клиника:**

**-острой ЛЖ недостаточности:** - приступ сердечной астмы, отёка лёгких, падения АД (коллапса);

**-острой ПЖ недостаточности** – резкое быстрое набухание вен, печени или одышки, болей в грудной клетке, или внезапной смерти.

**-острой ЛП недостаточности** – обморок или внезапная смерть; тахикардия, коллапс. Причина – тромбирование левого венозного отверстия сердца.

#### **6. Критерии ХСН:**

**-клинические:** одышка, цианоз, отёки;

**-инструментальные:** показатели эхокардиограммы (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ) или фракция укорочения (ФУ) переднезаднего размера левого желудочка в систолу (в норме ФВ = > 50%, а ФУ = >30%).

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) -

Важнейшим проявлением диастолической недостаточности (дисфункции) ЛЖ сердца является неспособность левого желудочка заполняться под низким давлением ( ЭхоКГ критерий  $A > E$ ).

#### **7. Цели лечения СН (Нац. конгресс кардиологов, СПб., 2002):**

1. Устранение или уменьшение действия причинного фактора.
2. Купирование симптомов заболевания: одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости и задержки жидкости в организме.
3. Защита органов- мишеней от поражения (мозг, сердце, почки, сосуды, мускулатура).
4. Улучшение качества жизни.
5. Улучшение прогноза (продление жизни).

#### **8. Фармакотерапия ХСН.**

**Основные ЛС** - их эффект доказан в многоцентровых исследованиях:

-ИАПФ, диуретики, БАБ, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона.

**Дополнительные ЛС** -их эффект показан в крупных исследованиях:

-блокаторы рецепторов ангиотензина (лозартан 25-150 мг/сут, валсартан 40мг/2 раза в сутки до 160мг 2 раза в сут);

-ингибиторы вазопептидаз (оммапатрилат - новый нейрогуморальный модулятор, превосходящий по эффективности ИАПФ;изучен неполно);

**Вспомогательные ЛС:** их применение обусловлено сопутствующими болезнями:

- нитраты (редко; т.к., снижая АД, не позволяют назначить оптимальные дозы ИАПФ),
- антагонисты кальция (амлодипин),
- негликозидные инотропные стимуляторы (допамин в дозах менее 5мг, добутамин 2- 10 мкг/кг/мин),
- антикоагулянты непрямого действия в малых дозах (аспирин, клопидогрел),
- статины,
- глюкокортикостероиды (при артериальной гипотонии и миокардитах до 20 мг/сут),
- цитопротекторы (триметазидин, милдронат).

## **5. Характеристика основных ЛС для лечения ХСН.**

### **1) ИАПФ.**

**Каптоприл** (капотен) - 6,25-50 мг/сут - родоначальник большого поколения ИАПФ; остался единственным ИАПФ, содержащим сульфгидрильную группу SH. Кроме того, только (липофильный) каптоприл и (гидрофильный) лизиноприл (диротон) являются исходно активными веществами. Все остальные ИАПФ - пролекарства. SH группа в составе каптоприла определяет его нефротоксичность (в дозе более 150 мг/сут), холестаза и нейтропению. Вместе с тем, эта же группа ИАПФ повышает чувствительность тканей к инсулину и блокирует гипероксию.

**Лизиноприл** - 2,5-20 мг/сут - является активным метаболитом эналаприла. Все ИАПФ назначают внутрь. Только лизиноприл и вазотек (активная форма эналаприла) можно вводить в/в.

**Фозиноприл** (моноприл, фозинорм) - 2,5-10, 20-40 мг/сут - содержит в своём составе атом фосфора (фосфонильную группу). Он реже вызывает, характерный для ИАПФ, кашель, выводится и почками, и печенью. Все остальные ИАПФ (кроме каптоприла) содержат в своём составе карбоксильную группу и близки друг другу в ФД отношении.

**Трандолаприл (трандоллоприл, гоптен)** - один из самых длительно действующих ИАПФ. Его эффект сохраняется 48 часов.

Широко используются также эналаприл (ренитек,эднит, энам,берлиприл, инворил и др.)- 2,5 – 20 мг/сут; рамиприл(корприл, три-таце) 2,5-5 мг/сут; периндоприл (престариум, коверекс)-2-4 мг/сут; квинаприл (хинаприл, аккупро)-5-20 мг/сут.

ИАПФ не только подавляют продукцию АПФ в ЮГА почек и распад брадикинина, но и продукцию альдостерона в надпочечниках; устраняют констрикцию (спазм) эфферентных (отводящих) артериол почечных клубочков. Этот эффект может вызывать снижение клубочковой фильтрации в условиях гипоперфузии почек, т. е. сниженного притока крови к почкам, что нежелательно. Однако польза ИАПФ у больных ХСН доказана даже в низких дозах более, чем в 30 плацебо-контролируемых исследованиях.

ИАПФ показаны всем больным ХСН. Абсолютным противопоказанием к их назначению является непереносимость (ангионевротический отёк), двусторонний стеноз почечных артерий и беременность (ИАПФ уменьшают ОЦК, что при беременности крайне нежелательно). Гиперкалиемия при назначении ИАПФ развивается лишь у больных с нарушенной функцией почек, у лиц, получавших дополнительно препараты калия или калийсберегающие диуретики и, особенно, у больных сахарным диабетом.

Снижение ЧСС под влиянием ИАПФ связано с блокадой циркулирующего норадреналина и с нарушением синтеза КХА.

Для снижения риска развития гипотонии в начале лечения ИАПФ следует:

1. не назначать их при систолическом АД менее 80-85 мм рт. ст.,
2. перед началом лечения не стремиться вызывать большой диурез;
3. при исходно низком АД использовать возможные способы стабилизации АД, не назначать гипотензивных ЛС;
- 4.-начинать лечение с малых доз и постепенно доводить до среднетерапевтических.

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в почках менее 60 мл/мин дозы всех ИАПФ уменьшают на 50%, а при СКФ не более 30 мл/мин –на 75%.

## 2) Сердечные гликозиды (СГ).

Механизм действия СГ:

-выраженное положительное инотропное действие (выраженно уменьшают уровень внутриклеточного натрия и увеличивают уровень внутриклеточного кальция за счёт ингибирования  $K^+$ -  $Na^+$ -АТФ-азы кардиомиоцитов): усиливают и ускоряют как сокращение, так и расслабление миокарда.

- хронотропное -замедляют ЧСС (через рефлекс с барорецепторов;
- дромотропное -угнетают проведение импульса возбуждения ( за счёт уменьшения внутриклеточного калия и увеличения натрия);
- батмотропное - повышают возбудимость сердца и, тем самым, провоцируют экстрасистолию (токсическое действие СГ на миокард!);
- диурез увеличивается.

## 3) БАБ.

Основной механизм действия БАБ при ХСН заключается в ослаблении неблагоприятных эффектов активации СНС.

Для лечения ХСН доказана возможность использования только четырёх БАБ: **метопролола, бисопролола, буциндолола, карведилола** и только по технологии start low and go slow – начинать с низкой дозы(1/8) и удваивать её 1 раз в месяц. Наиболее  $\beta_1$ -селективный БАБ - бисопролол. Лечение с его помощью следует начинать с дозы не более 1,25 мг/сут , постепенно повышая до 10 мг/сут.

## 4) Диуретики (ДУ).

Единой классификации ДУ нет. Обычно их разделяют 1) по механизму действия, 2) по скорости и длительности действия, 3) по избира-

тельности влияния на транспорт отдельных электролитов (в основном, натрия и калия) и 4) по химической структуре. Д.А.Харкевич, 2002 считает возможным разделить ДУ на:

- влияющие непосредственно на мочеобразовательную функцию почки,
- влияющие на гормональную регуляцию мочеобразования.

#### **Правила выбора диуретика.**

Лечение начинают со слабейшего из эффективных у данного пациента препаратов. Предпочтение отдают тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) и только в случае их неэффективности назначают более мощные петлевые диуретики (фуросемид, урегит, буметанид).

Лечение начинают с малых доз. В активной фазе лечения превышение диуреза над объёмом выпитой жидкости должно составлять 1-2 литра при снижении массы тела на 1 кг ежедневно. Петлевые и тиазидные диуретики при длительном применении вызывают сдвиг мочи в кислую сторону; чувствительность к ним падает. Назначение в этих случаях ингибиторов карбоангидразы: ацетазоламида (диакарба) или, менее известного, дихлорфенамида (даранида) ограничивает образование в эпителии проксимальных канальцев угольной кислоты и, тем самым, подщелачивает мочу и восстанавливает чувствительность канальцев к петлевым и тиазидным диуретикам.

#### **Механизмы действия диуретиков:**

- влияние на системную гемодинамику (АД, МОС)- влияние на внепочечные механизмы регуляции диуреза;
- влияние на почечный кровоток (усиление почечного кровотока; в норме= 1200 мл/мин.);
- влияние на фильтрацию в клубочках и транспорт мочи по МВП;
- влияние на реабсорбцию – проницаемость мембран (канальцев), межклеточных комплексов, на деятельность белков- переносчиков, на электрохимические процессы транспорта ионов.

#### **Критерии эффективности и безопасности применения диуретиков:**

##### **Клинические:**

- увеличение суточного диуреза, но не более, чем в 2 раза, иначе - опасность гиперкоагуляции крови;
- снижение АД или его постоянство;
- снижение массы тела, но не более, чем на 1 кг/сут.; при поддерживающей дозе МТ= const;
- ликвидация отеков, в т. ч. отёка лёгких.

##### **Лабораторные:**

-нормализация плазменных величин  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ , мочевой кислоты, глюкозы, холестерина крови, гематокрита, кислотно-основного состояния.

##### **Инструментальные:**

-ЭКГ: нормализация ширины QRS, длительности QT, T (высокие T- при гиперкалиемии, отрицательные T и уширенные QRS –при гипокалиемии).

**ДУ экстренного действия** - начало =1 час, длительность= до 24 часов:

- фуросемид (лазикс, фурантрил),
- этакриновая кислота (урегит),
- буметанид (буфенокс, юринекс) – табл. 1 мг; р-р 1 мл=250 мкг. Место действия – восходящий толстый отдел канальца;
- пиретанид (ареликс)- петлевой ДУ –табл. 6 мг, р-р 2,4 мг и 3 мг;
- торасемид (унат),
- маннит, сорбит, мочеви́на.

**ДУ средней скорости и длительности действия**-начало=1-4 часа; длительность= до 24 часов (до 3-х дней у индапамида): гипохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), циклометиазид, мефрузид, индапамид (арифон) - место действия-кортикальные сегменты петли Генле; ксипамид (аквафор) –табл. 10, 40 мг - место действия- дистальные отделы канальцев; клопамид (бринальдикс) – табл. 20 мг-место действия – кортикальные сегменты петли Генле; метазолон, оксодолин (хлорталидон, гигротон) – табл. 25, 50, 100 мг, амилорид (мидамор) - место действия – дистальные отделы канальцев; дихлорфенамид (даранид), ацетазоламид (диакарб)- табл. 25 мг – ингибитор карбоангидразы в проксимальном извитом канальце; триамтерен (птерофен), триампур= триамтерен+ гидрохлортиазид;

**ДУ медленного и длительного действия**- начало= 2-5 дней, длительность= 5-7 дней: спиронолактон (верошпирон, альдактон) -антагонист альдостерона; канкреонат калия (солдактол).

**Сила диуретика** - это его способность увеличивать экскрецию натрия.

**Мощные диуретики** – тормозят реабсорбцию  $\text{Na}^+$  на 10-25%:

фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буметанид (буфенокс, юринекс), пиретанид (ареликс), маннит, сорбит, мочеви́на, клопамид (бринальдикс), торасемид (унат).

**Диуретики средней силы** - тормозят реабсорбцию  $\text{Na}^+$  на 5-10%: гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), ксипамид (аквафор), индапамид (арифон), циклометиазид, мефрузид, оксодолин (гигротон, хлорталидон), метазолон.

**Слабые диуретики** - тормозят реабсорбцию  $\text{Na}^+$  менее чем на 3%:

-спиронолактон (верошпирон), канкреонат калия, амилорид, триамтерен, ацетазоламид (диакарб), дихлорфенамид.

**По точке приложения выделяют ДУ:**

- действующие на проксимальные почечные канальцы: эуфиллин;
- действующие на восходящий (прямой) толстый сегмент канальца- «петлевые диуретики»: фуросемид, этакриновая кислота; буметанид, пиретанид, торасемид (унат);
- действующие на начальную часть дистального толстого извитого канальца- на кортикальный сегмент петли Генле (тиазидовые диуретики): дихлотиазид, циклометиазид, клопамид, оксодолин;

-действующие на конечную часть дистального извитого канальца и на собирательные трубочки (калий-, магний-сберегающие диуретики): спиронолактон, триамтерен, амилорид;

-действующие на протяжении всего канальца: петлевые диуретики и маннит.

**«Петлевые» диуретики (ПД):** фуросемид, урегит, буметанид. Фильтруются в клубочках, секретируются (на 75%) в проксимальных канальцах. На 95% связываются с белками плазмы.

#### **Механизм действия ПД:**

-увеличивают синтез ПГ  $I_2$ ,  $E_2$ , которые через цГМФ расслабляют ГМК эфферентных сосудов, увеличивая, тем самым, СКФ;

-блокируют SH- группы ферментов эпителиальных клеток толстой части восходящего отдела канальца, связываются с транспортным белком (симпортёром), блокируют котранспорт  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ; подавляют пассивную реабсорбцию  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ;

-блокируют реабсорбцию  $Na^+$  в проксимальном отделе канальца; этакриновая кислота (урегит), кроме того, конкурирует с АДГ за его рецепторы.

**Побочные эффекты петлевых диуретиков:** усиливают ототоксичность; подавляют продукцию инсулина; подавляют конкурентно выведение мочевой кислоты, усугубляют подагру; снижают АД, но РААС активируют; уменьшают содержание в крови ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ .

**Тиазидные диуретики:** бензодиазепины: (гипотиазид, циклометиазид, клопамид, метазолон, оксодолин, мефрузид); тиазиды-фталимидины, хиназолиноны, бензенсульфамиды, хлорбензамиды (индапамид, клопамид, ксипамид). Секретируются в проксимальном отделе канальца, действуют – в дистальном извитом отделе.

#### **Механизм действия тиазидов:**

-угнетают реабсорбцию  $Cl^-$  и  $Na^+$ ;

-угнетают активность карбоангидразы и, тем самым, увеличивают выведение бикарбонатов, фосфатов, натрия, калия;

-увеличивают реабсорбцию  $Ca^{++}$ , что тормозит выброс паратгормона и умеренно увеличивает выведение  $Mg^{++}$  с мочой;

-увеличивают реабсорбцию воды в собирательных трубочках, поэтому моча выделяется осмотически концентрированной (ТД- это не «аква», а салуретики).

Дозы фуросемида= 100 мг в/в; через 1 час + 200+400 мг; максимально=500-1000мг/сут.

**Побочные эффекты тиазидных диуретиков:** гипокалиемия (увеличение  $Na^+$  в канальце приводит к увеличению секреции  $K^+$ ).

**Средства, действующие на дистальные отделы почечных канальцев - калийсберегающие ДУ - вспомогательные ДУ - неэффективны при почечной и тяжёлой ХСН.**

**Триамтерен** - пигмент ксантопорин из крыльев бабочек, затем- из мочи млекопитающихся. Близок по структуре к фолиевой кислоте, поэтому конкурирует с ней за фолатредуктазу-фермент, превращающий фолие-

вую кислоту в фолеиновую. Отсюда – побочное действие препарата- гиповитаминоз В<sub>с</sub>. Полностью выводится почками. Триамтерен и амилорид - неконкурентные антагонисты альдостерона.

**Триампур композитум**= триамтерен+ гипотиазид.

**Спиринолактон (Верошпирон) и Канкреонат калия** уменьшают число и проходимость  $K^+$  каналов, в результате чего секреция  $K^+$  снижается. Позднее вызывает ингибирование синтеза пермеазы, способствует реабсорбции  $Na^+$  (синтез пермеазы стимулирует альдостерон). Верошпирон действует эффективно только при гиперальдостеронизме (перикардит, плеврит, асцит). Он конкурирует с альдостероном за рецепторы.

**Конкреон** – активный метаболит верошпирона- 70% его эффективности. Вводится в/в 2-4 раза в сутки.

**Побочные эффекты** калийсберегающих диуретиков: гинекомастия, импотенция; верошпирон у женщин вызывает нарушение менструаций. Другие побочные эффекты: ацидоз, металлический привкус, парестезии, мышечная слабость, боли в животе, на ЭКГ- увеличение T, PQ, QRS.

**Ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ):** диакарб 0,25; дихлорфенамид 0,5 - снижают внутричерепное и внутригрудное давление, возбудимость нейронов, в т. ч. дыхательного центра; увеличивают мозговой кровоток; сдвигают рН мочи в щелочную сторону (петлевые диуретики и тиазиды сдвигают рН мочи в кислую сторону). Принимают с содой (1раз/сут), т. к. сода теряется! Их не следует сочетать с верошпироном, т.к. они конкурируют за  $K^+$ , увеличивают его выведение, а верошпирон - уменьшает.

Для лечения ХСН используются ДУ, снижающие реабсорбцию натрия и, тем самым, воды: тиазидовые и тиазидоподобные с умеренным диуретическим действием: гидрохлортиазид, клопамид (бринальдикс), оксодолин (хлорталидон), циклометаид; сильнодействующие петлевые ДУ: фуросемид, этакриновая кислота (урегит) и др.; калийсберегающие ДУ с относительно слабым диуретическим действием: спинолактон, триамтерен, амилорид.

**Причины рефрактерности к диуретикам:** гипонатриемия, гипоальбуминурия (нарушение транспорта диуретика), гиперальдостеронизм, ХСН IV, ренальная стадия острой почечной недостаточности (резкое падение СКФ).

**Методы коррекции рефрактерности к диуретикам:**

- увеличить приём NaCl, уменьшить потребление H<sub>2</sub>O, делать перерывы в назначении;
- увеличить дозы диуретиков, ввести р-р альбумина, использовать осмотические диуретики;
- использовать антагонисты альдостерона, препараты калия;
- использовать методы экстракорпоральной ультрафильтрации.

## 7. Литература:

1. Никифоров В.С. Современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности/В.С.Никифоров, А.С.Свистов//Фарминдекс Практик, вып.4:Кардиология, 2004.–С.5-40.

2. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность» Библиотека журнала «Качество медицинской помощи».-М.:Грантъ, 2003.-320с.

3. Глезер Г. А. Диуретики: Рук-во для врачей/Г.А.Глезер.-М.:Медицина, 1993.-352с.

4. Лечение сердечной недостаточности. Рекомендации рабочей группы по изучению сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов/W.J.Remme, J.G.Cleland, H.Dargie [et al]//РМЖ. Приложение, 1999.-22с.

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (проект, открытый для обсуждения/н Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, Г.П.Арутюнов [и др.]//Журнал Сердечная Недостаточность,2003.-Т.3,№6. Приложение.-19с.

## 10. Кислотозависимые болезни желудочно-кишечного тракта

### 1. Понятия.

**Кислотозависимые болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)** – болезни, основным звеном патогенеза которых является избыточная кислотная продукция желудка: хронический гастрит, неязвенная (функциональная) диспепсия, язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), синдром Золлингера – Эллисона, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

**Гастрит**-воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) в ответ на её повреждение. В процесс нередко вовлекается и подслизистый слой. Диагноз «гастрит» может быть достоверным только после эндоскопического исследования. Клинически выделяют гастрит острый и хронический, лёгкий, умеренно выраженный и тяжёлый.

**Острый гастрит** – острое локальное или диффузное воспаление СОЖ. Характеризуется наличием в инфильтрате только нейтрофильных лейкоцитов, а активный хронический гастрит – наличием нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток. Протекает под маской различных отравлений.

**Хронический гастрит (ХГ)** – хроническое воспаление СОЖ (временной аспект в определении не оговаривается).

**Язвенная болезнь (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной (ДПК) кишки (ЯБДПК)**- хроническое, чаще всего ассоциированное с пилорическим хеликобактером, рецидивирующее заболевание желудка и ДПК, связанное со снижением резистентности гастродуоденальной слизистой агрессивному действию соляной кислоты и пепсина. Проявляет себя язвами желудка и ДПК, болями, нарушениями деятельности других органов ЖКТ

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

-недостаточность нижнего сфинктера пищевода; все случаи патологического заброса в пищевод содержимого желудка (в случае резецированного желудка - дуоденального содержимого) вне зависимости от того, возникают ли при этом морфологические изменения пищевода или нет;

-комплекс клинических симптомов (изжога, боли), возникающий в результате патологического заброса содержимого желудка в пищевод, который может сопровождаться или не сопровождаться морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода. В первом случае говорят об «эндоскопически негативной ГЭРБ», во втором - об «эндоскопически позитивной ГЭРБ» или о рефлюкс-эзофагите. У 10% пациентов происходит замещение (метаплазия) многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим желудочным или кишечным эпителием (пищевод Баррета), повышающее риск развития аденокарциномы пищевода в 30-125 раз.

**Рефлюкс-эзофагит** - частный случай ГЭРБ.

**Рефлюкс** - ретроградное (обратное) поступление желудочного содержимого в пищевод. У здорового человека давление в верхнем отделе пищевода = 100 мм рт. ст., в желудке = 20-35 мм рт. ст., в нижнем отделе

пищевода = 5 мм рт.ст., но тоническое сокращение пищевода сфинктера (циркулярной мышцы в конце пищевода) блокирует заброс в него пищи.

**Эпизод гастроэзофагеального рефлюкса** - падение уровня рН в пищеводе ниже 4.

**Дисфункция нижнего пищевода сфинктера (НПС): частые** ( $\geq 30$  раз/сут) и продолжительные ( $>20$ с) эпизоды расслабления НПС.

**Причины дисфункции НПС:**

-увеличение продукции секретина, глюкагона, соматостатина, прогестерона, серотонина, желудочного ингибиторного пептида, системная склеродермия;

-уменьшение продукции гастрина, мотилина, субстанции P, гистамина, панкреатического пептида.

-агрессивное действие на пищевод, содержащихся в рефлюктанте жёлчных кислот.

**Патологический желудочно-пищеводный рефлюкс** - регистрация в течение суток более 50 эпизодов рефлюкса и/или их общая длительность  $> 1$  часа.

**Симптоматические язвы** – изъязвления гастродуоденальной слизистой оболочки, встречающиеся при различных заболеваниях и состояниях: при эндокринной патологии (аденоме паращитовидных желез, синдроме Золлингера–Эллисона), при стрессах, острых или хронических нарушениях кровообращения, аллергии, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и других лекарственных средств.

**НПВП–гастропатия** - эрозивно–язвенные поражения желудка, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Острые язвы** – язвы, в качестве причины ulcerации которых выступает стресс. Обнаруживаются у 80–90% больных, находящихся в критическом состоянии, перенесших обширные хирургические вмешательства, тяжелую травму, ожог.

**Неязвенная (функциональная) диспепсия** – функциональное расстройство желудка и ДПК, диагноз которого устанавливают после исключения органических причин диспепсии и при наличии следующих критериев:

-локализация болей и дискомфорта строго в эпигастральной области;

-длительность симптомов диспепсии в общей сложности не менее 12 недель на протяжении 12 месяцев;

-отсутствие связи болей и дискомфорта с нарушениями функции кишечника;

-отсутствие органических болезней при обследовании пациента, включающем эндоскопическое исследование.

**Синдром Золлингера-Эллисона** – гастринома ульцерогенная- гастринпродуцирующая нейроэндокринная опухоль, проявляющаяся рецидивирующими дуоденальными изъязвлениями и диареей. Возникновение язв при синдроме Золлингера – Эллисона не связано с инфекцией НР, но в 23% случаев имеет место контаминация НР.

## 2. Этиология ЯБ, ГЭРБ почти в 100% хеликобактерная.

Этиология хронического гастрита – при гастрите тела желудка в 50% остаётся неустановленной; в 95% случаев причиной антрального гастрита и в 56% -пангастрита является НР; редкими причинами гастрита являются цитомегаловирус (болезнь Менетрие), вирус герпеса; немикробные причины гастритов: алкоголь, стресс, застойные явления в венах желудка при циррозе печени.

## 3. Патогенез ЯБ, ХГ:

**-гиперпродукция соляной кислоты** париетальными клетками желудка и пепсиногена (предшественника пепсина) главными клетками или  
**-нарушение пассажа желудочного содержимого** с последующим повреждением слизистой оболочки желудка (СОЖ), ДПК и пищевода, ассоциированные с **микробной контаминацией пилорическим хеликобактером (НР)**.

В 1994-1997 годах в гастроэнтерологии сформулировано определение: «нет НР и НС1 - нет и язвы». При колонизации СОЖ хеликобактером воспаление не исчезает, если не достигнуть эрадикации (удаления) хеликобактера. Гастродуоденальная слизистая оболочка, не затронутая хроническим (хеликобактерным) воспалением, способна успешно выдерживать воздействие кислотно-пептической агрессии, несмотря на сохранение прочих факторов риска ЯБ: мужской пол, 0(I) группа крови, курение, стресс, несекреторный статус (неспособность выделять со слюной групповые агглютинины крови системы АВО).

Соляная кислота и пепсин – мощные протеолитические вещества. На мембране париетальных клеток расположены рецепторы к гистамину, высвобождаемому из тучных клеток желудка, к ацетилхолину, высвобождаемому из нервных окончаний в желудке, и к гастрину, который достигает париетальных клеток через кровь. При их воздействии в париетальных клетках увеличивается концентрация кальция и циклического аденозинмонофосфата, что приводит к активации водородно-калиевой (протонной) помпы: ионы водорода выделяются в просвет желудка в обмен на ионы калия. Пепсиноген вырабатывается главными клетками желудка в результате воздействия тех же веществ, которые стимулируют париетальные клетки. В присутствии кислоты пепсиноген гидролизуется в пепсин. Пепсин активируется при рН 1,8 - 3,5 и инактивируется при рН  $\geq$  5,0.

**Слизистый барьер желудка** – основной его компонент - эпителиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти клетки вырабатывают слизь и бикарбонат, формирующие защитный слизистый гель, располагающийся на поверхности слизистой оболочки желудка. Вязкая слизь ограничивает проникновение ионов водорода через слизистую оболочку, в то время как бикарбонат способствует выравниванию градиента рН между кислым содержимым полости желудка и более щелочной поверхностью слизистой оболочки. Важным компонентом слизистого барьера желудка являются также простагландины, вырабатываемые слизистой оболочкой. Эти вещества инги-

бируют секрецию кислоты и одновременно повышают выработку слизи и бикарбоната.

**Хеликобактер *Helicobacter pylori* (НР)** - новый вид микроорганизмов, выделенный в культуре в 1983 году австралийским учёным Б.Маршаллом (В. Marshall) и Дж.Уореном (I. Warren). В 1994 году НР приобрел статус «лигитимности», т. е. был общепризнан в качестве этиологического фактора ЯБЖ, ЯБДПК, ГЭРБ, ХГ. Описано 9 видов НР. НР – это грамотрицательная S –образно изогнутая палочка с 4-6 жгутиками на одном конце; вырабатывает уреазу, каталазу, липазу, фосфолипазу, цитокины, обладает способностью адгезии к эпителиальным железам желудка. НР, главным образом 1-го типа, концентрируется вблизи межклеточных промежутков, где в желудок выходит мочевины (из крови). НР осуществляет синтез АТФ благодаря наличию электрохимического градиента ионов водорода. Уреазы НР расщепляет мочевины до аммиака, который защищает саму бактерию от действия соляной кислоты желудочного сока, но синтез АТФ продолжается. Одновременно НР разрушает желудочную слизь и повреждает эпителий (вызывает воспаление). Хеликобактер инфицирует исключительно желудочный эпителий и метаплазированный эпителий ДПК и пищевода. Он связывается с ФЛ, с сиалированными гликопротеидами и антигенами Лыса-б, имеющимися у лиц с группой крови О (I). В результате НР легче приживается у лиц с первой группой крови. Важным фактором вирулентности НР является белок Саg А. Внутри клеток (хозяина) белок подвергается фосфорилированию, а затем связывается с тирозинфосфокиназой. Образованный комплекс стимулирует выработку ИЛ-8 - цитокина, запускающего воспалительную реакцию (включая экстравазацию нейтрофилов, выработку ими активных форм кислорода, агрегацию тромбоцитов, образование тромбов в капиллярах слизистой желудка и запуск цитокинового каскада). Кроме того, происходит усиление секреции гастрина и, следовательно, соляной кислоты. У больных ЯБ ДПК выработка соляной кислоты увеличивается в 6 раз.

#### **Другие факторы развития ЯБ, ГЭРБ.**

Курение удваивает распространенность ЯБ, увеличивает уровень рецидивов, замедляет заживление язвы. Стресс и психологические факторы могут способствовать появлению ЯБ, однако это утверждение остается спорным. Развитие ГЭРБ провоцируют: аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, *Helicobacter pylori*.

#### **4. Классификации.**

**Классификация гастритов:** острый, хронический; особые формы: гранулематозный (при саркоидозе, туберкулезе, микозах, болезни Крона, безоарах); эозинофильный (при васкулитах); гипертрофический – болезнь Менетрие (наличие полей с мощными складками слизистой, с высокой продукцией слизи, кистообразованием); лимфоцитарный; хронический эрозивный гастрит; реактивный гастрит(гастрит, ассоциированный с желчью, применением ЛС).

**Классификация язвенной болезни:** ЯБ желудка, ЯБ ДПК, гастроэзофагеальная язва (включая пептическую язву анастомоза желудка).

**Классификация тяжести РЭ (Savary-Miller):**

I степень - эндоскопически – единичные эрозии, занимающие < 10% дистальной поверхности пищевода, II степень - до 50%, III степень- циркулярные сливные эрозии, занимающие практически всю слизистую дистального отдела пищевода, IV степень - пептические язвы и стриктуры пищевода, а также развитие цилиндрической желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода (**синдром Баррета**). Некоторые авторы выделяют и V степень.

**Стадии РЭ:** А - умеренная гиперемия слизистой оболочки; В - образование видимых дефектов (эрозий) с наложением фибрина.

**В развитии самой язвы выделяют 4 стадии:**

- 1.-длительностью 48-72 часа - формирование дефекта слизистой с его распространением в глубину и в стороны - феномен «прорыва защитного барьера»;
- 2.- стадия «быстрой регенерации» - 2 недели - заполнение язвы некротическими массами, лимфостаз и капилляростаз, отек слизистой околоязвенной зоны;
- 3.- 3-4 недели- стадия «медленной регенерации» - эпителизация язвы, восстановление микроциркуляции, функциональное восстановление поврежденной слизистой;
4. – полное морфо-функциональное восстановление слизистой.

**5. Клиника.**

**Симптомы острого гастрита** – подобны проявлениям острого отравления.

**Симптомы хронического гастрита:** боли в эпигастрии, диспептические расстройства (чувство тяжести в желудке, тошнота и др.)

**Важнейший симптом ЯБ** – боль в животе, связанная с приёмом (или неприёмом) пищи. Другие симптомы имеют меньшее значение. Больные ЯБ нередко отказываются от еды, но аппетит у них, как правило, сохранен (боятся есть). Верификация диагноза ЯБ - гастроскопия.

**Клиника ГЭРБ:**

- изжога и боли в эпигастрии во время или сразу после приёма пищи, отрыжка воздухом, срыгивание, дисфагия при сужении просвета пищевода до  $\leq 13$  мм;

-внепищеводные проявления РЭ и ГЭРБ: боли в левой половине грудной клетки, экстрасистолия, преходящие блокады ножек пучка Гиса, пневмонии, хронический бронхит, фарингит, разрушение эмали зубов, бронхоспазм. У 25% больных бронхиальной астмой лечение РЭ дает хороший эффект. Боли в левой половине грудной клетки зависят от положения тела (горизонтальное), связаны с приёмом пищи и купируются приёмом антацидов, а не нитроглицерина.

**Критерии рефлюкс-эзофагита (РЭ):**

-изжога (ведущий симптом),

дисфагия,

- сужение диаметра пищевода до 13 мм и менее,
- количество рефлюксов  $> 50$  раз/сут,  $> 20$  секунд каждый раз общей длительностью  $> 1$  час/сутки,
- неспособность сфинктера удерживать давление более 20-35 мм рт.ст.,
- слизистая гиперемирована (стадия А), эрозирована (стадия В).

**Осложнения ГЭРБ:** перфорации язв, пищеводно - желудочные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, синдром Баррета (метаплазия плоского эпителия пищевода цилиндрическим эпителием слизистой оболочки желудка) –10- 15% больных ГЭРБ, особенно при высокой секреции HCl и наличии желчи в рефлюктате.

## **6. Лечение.**

**Гастриты**, протекающие латентно, не нуждаются в лечении.

Рекомендуются мероприятия общего характера: исключить крепкие алкогольные напитки, прием НПВП, курение (хотя роль последнего не доказана).

**Лечение ХГ (гастродуоденитов), ассоциированных с НР**, требует его эрадикации. В целом, оно близко к лечению язвенной болезни желудка.

### **Цели лечения ЯБ и ГЭРБ:**

- купирование симптомов болезни,
- стимулирование рубцевания,
- предупреждение рецидивов.

### **Способ достижения целей (W.Burget et al., 1990-1994)**

- удерживать рН желудка  $> 3,0$  в течение не менее 18 часов в сутки. Это позволяет добиться рубцевания язв ДПК в течение  $\approx 4$  недель, желудка  $\approx 6$  недель у 75-95% больных.

### **Принципы лечения ЯБ и ГЭРБ:**

- изменение образа жизни lifestyle modification;
- психотерапевтические методы;
- диета №1, дробное питание;
- одинаковый подход к лечению язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
- отказ от кофе, шоколада, других продуктов, снижающих тонус НПС;
- прекращение курения, приёма алкоголя и ряда ЛС(НПВП и др.);
- использование высокой подушки (у больных ГЭРБ);
- нормализация МТ;
- лекарственная терапия, включающая применение антацидов и антисекреторных средств (ингибиторов протонной помпы - ИПП или блокаторов H<sub>2</sub>-рц.), прокинетиков; обязательное проведение базисной антисекреторной терапии - -выбор антисекреторного препарата, поддерживающего внутрижелудочную рН $>3$  около 18 часов в сутки;
- назначение антисекреторного препарата в строго определенной дозе;
- эндоскопический контроль с 2–х недельным интервалом;

- длительность антисекреторной терапии в зависимости от сроков заживления язвы;
- эрадикационная антихеликобактерная терапия у НР–положительных больных;
- обязательный контроль эффективности антихеликобактериной терапии через 4–6 недель;
- повторные курсы антихеликобактерной терапии при ее неэффективности;
- поддерживающая противорецидивная терапия антисекреторным препаратом у НР-негативных больных;
- влияние на факторы риска плохого ответа на терапию (замена НПВП парацетамолом, селективными ингибиторами ЦОГ–2, сочетание НПВП с мизопростолом, обеспечение комплаентности больных и др.).

**Правило Белла:** заживление эрозий пищевода происходит в 80-90% случаев, если удастся поддержать рН в пищеводе  $> 4$  не менее 16-22 часов на протяжении суток.

**Базисная антисекреторная терапия** - терапия, направленная на подавление кислотно-пептической агрессии: блокаторы  $H_2$  рц, блокаторы протонной помпы, антихолинэргические средства, антацидные препараты.

**Целью базисной антисекреторной терапии** является купирование болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также достижение рубцевания язвенного дефекта в максимально короткие сроки. Продолжительность лечения зависит от результатов эндоскопического контроля, который проводится с двухнедельным интервалом (т.е. через 4, 6, 8 недель).

**Эрадикационная терапия** - включает в себя комбинацию нескольких антибактериальных средств.

**Терапия первой линии:** ингибитор протонной помпы (или ранитидин, висмут цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин (К) 500 мг 2 раза в день + амоксициллин (А) 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается, как минимум, на 7 дней.

Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, так как может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии – квадротерапии.

**Терапия второй линии – квадротерапия** (в случае отсутствия успеха от терапии 1-ой линии): ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат (Де–нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается, как минимум, на 7 дней.

Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ингибиторов протонной помпы. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

При неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии.

Проблема терапии второй линии заключается в том, что после неудачной попытки первого эрадикационного курса, скорее всего, сформировалась вторичная резистентность микроорганизма или к метронидазолу, или к кларитромицину в зависимости от применявшегося антибактериального агента.

Особенность квадротерапии – использование препаратов, к которым не развивается резистентность – ингибитора протонной помпы, препарата висмута, тетрациклина.

### **Эрадикация НР**

НР чувствителен ко многим антибактериальным средствам: бета-лактамам антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином; к макролидам; тетрациклинам; нитроимидазолам; нитрофуранам; фторхинолонам; рифампицинам. Но, фактически, для эрадикации НР может быть использовано лишь небольшое количество антибиотиков - тех, которые эффективны в кислой среде и хорошо проникают в слизь: кларитромицин, метронидазол и амоксициллин.

**Начало - тройная (трехкомпонентная) схема 1-ой линии—7 дней:**

1-ингибиторы протонного насоса 2 раза/сут. или ранитидин висмута цитрат 2 раза/сут.;

2- кларитромицин 500 мг 2 раза/сут.;

3-метронидазол 500 мг 2 раза/сут. или амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут.

Соли висмута обладают бактерицидными свойствами в отношении НР: разрушают бактериальную стенку, ингибируют ферменты бактерий: уреазу, каталазу, липазу/фосфолипазу, предотвращают адгезию НР к эпителиальным клеткам желудка.

**При отсутствии рубцевания язвы используют квадротерапию - 4-х компонентную эрадикационную схему – схему 2-ой линии -7 дней:**

1-ингибиторы протонного насоса 2 раза/сут.;

2-препараты висмута 120 мг 4 раза/сут.;

3-тетрациклин 2 г/сут.;

4-метронидазол 1,5 г/сут.

К метронидазолу при повторных курсах лечения развивается бактериальная устойчивость в 100%. Самой серьезной ошибкой (и наиболее частой) является использование метронидазола не в составе описанных схем, а в качестве дополнения к H<sub>2</sub>-блокаторам или в качестве монотерапии.

### **7. Характеристика ЛС для лечения ХГ, ЯБ, ГЭРБ.**

**Антациды** – ЛС, снижающие кислотность желудочного сока. Могут использоваться: в виде базисного препарата при невысокой агрессивности желудочного сока; при недостаточной интенсивности рубцевания язвы (как средство, стимулирующее процессы регенерации в связи с фиксацией

фактора роста); для полноты функционального восстановления слизистой; при отмене блокаторов  $H_2$ рц для предотвращения феномена «рикошета».

### **Препараты выбора:**

1) антациды, содержащие алгиновую кислоту, которая держит препарат на поверхности содержимого желудка;

2) невсасывающиеся антациды - обладают способностью абсорбции пепсина, связывания желчных кислот, поэтому они патогенетически обоснованы в условиях «щелочного» рефлюкса; обладают большей буферной (нейтрализующей) емкостью; продолжительность их действия достигает 2,5–3–х часов.

В качестве антацидов используют: магнезия оксид, гидроксид и трисиликат, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, алюминия гидроксид и фосфат, комбинированные препараты: маалокс, альмагель, гастал, препараты висмута: викалин, викаир, бисмофальк; гестид (гидроокись Al BP 300 мг + трисиликат Mg BP 50 мг + гидроокись Mg USP 35 мг + симетикон USP 10 мг).

### **Механизм действия антацидов:**

-нейтрализуют водородные ионы ( $H^+$ );  
-уменьшают протеолитическую активность желудочного сока как в результате адсорбции пепсина, так и вследствие повышения рН, что инактивирует пепсин;

- обладают обволакивающими свойствами,

- связывают лецитин и желчные кислоты (ЖК),

-ЛС, содержащие гидроксид алюминия, блокируют повреждение слизистой этанолом и НПВП (увеличивают уровень защитных ПГ в стенке желудка),

- купируют боль и диспептические явления,

-гидроксид алюминия стимулирует секрецию бикарбонатов и желудочной слизи, связывает эпителиальный фактор роста и фиксирует его в области язвенного дефекта.

### **Препараты висмута.**

Субцитрат коллоидного висмута (Де-Нол) - в кислой среде желудка образует защитную пленку на поврежденной слизистой оболочке, предохраняя ее от агрессивного воздействия желудочного сока. Соли висмута увеличивают синтез простагландинов в стенке желудка, увеличивая секрецию слизи и ионов гидрокарбоната, таким образом, оказывая антисекреторный эффект. Кроме того, под действием солей висмута улучшается кровообращение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Соли висмута оказывают репаративный (восстанавливающий) эффект на поврежденную слизистую гастродуоденальной зоны.

### **Антихолинергические или холинолитические средства**

-блокируют М-холинорецепторы в различных системах органов, вызывают уменьшение секреции не только желез желудка, но и слюнных желез, бронхиальных желез, учащают сердечные сокращения, понижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, расширяют зрачки.

Использование атропина и метацина сопряжено с широким спектром побочных эффектов: сухость во рту, повышение внутриглазного давления, двоение в глазах, расстройство мочеиспускания, центральной нервной системы. Селективный М-холинолитик пирензепин (гастроцепин) обладает менее выраженными нежелательными эффектами, однако по своей антисекреторной активности не может конкурировать с блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы. Антихолинергические препараты и антагонисты гистаминовых  $H_2$ -рецепторов ингибируют выработку желудочной кислоты путем блокирования  $M_3$ -ацетилхолиновых и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов соответственно.

### **Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина.**

**Механизм действия** основан на ликвидации эффекта гистамина при конкуренции с ним на уровне  $H_2$ -гистаминовых рецепторов обкладочной клетки; эффективное подавление базальной и стимулированной кислотной продукции (при стимуляции не только гистамином, но и ацетилхолином, инсулином, кофеином и при приеме пищи).

**Классификация блокаторов  $H_2$  рецепторов:** I поколение: циметидин, II поколение: ранитидин, III поколение: фамотидин (квamatел).

Антисекреторное действие после приема циметидина сохраняется 4-5 часов, ранитидина – 8-9 часов, фамотидина, пизатидина и роксатидина – 10-12 часов. Они также подавляют выработку пепсина, увеличивают продукцию слизи, секрецию бикарбонатов, усиливают микроциркуляцию, «нормализуют» гастродуоденальную моторику. В течение 2-х недель устраняют боли и диспепсию более чем у 50% больных, в теч. 4-х недель вызывают рубцевание язв у 75-83% больных, 6 недель – у 90- 95% больных ЯБ ДПК. Язвы желудка рубцуются в течение 6 недель у 60-65%, 8 недель – у 85-90% больных.

Существенных различий в их эффективности ранитидина и фамотидина при использовании обычных доз (300 мг и 40 мг в сутки) нет, однако вероятность появления побочных эффектов значительно выше при лечении больных ранитидином, чем фамотидином. Ранитидин и фамотидин в настоящее время окончательно уступили свое место блокаторам протонного насоса омепразолу, лансоприазолу, рабепразолу и др. Низатидин и роксатидин никаких преимуществ перед ранитидином и фамотидином не имеют. Квamatел подавляет продукцию HCL, как базальной, так и стимулированной гистамином, гастрином и ацетилхолином; снижает активность пепсина.

**Побочные действия:** у циметидина их много: антиандрогенное, гепатотоксическое; развитие церебро-васкулярных расстройств, повышения уровня креатинина в крови, изменение гематологических показателей.

Побочных действий у ранитидина и фамотидина меньше, а эффект лучше.

**Иггибиторы протонного насоса (иггибиторы протонной помпы – ИПП)** - ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ - АТФазы секреторной мембраны обкладочных (париетальных) клеток желудка. Занимают центральное место среди про-

тивоязвенных препаратов. Обладают мощной антисекреторной активностью, создают благоприятную почву для антихеликобактерной терапии. Накапливаясь в секреторных канальцах обкладочных клеток слизистой желудка, превращаются в сульфенамидные производные, которые образуют ковалентные связи с цистеином  $H^+$ ,  $K^+$  АТФ-азы и тормозят активность этого фермента, прекращают выход ионов водорода в полость желудка и блокируют заключительную стадию секреции соляной кислоты, приводят к энергодефициту для НР, поэтому он либо погибает, либо переселяется в отделы желудка с более высокой кислотностью, т. е. из антрума в тело желудка. ИПП подавляют секрецию кислоты независимо от стимуляции париетальных клеток.

Слизистая желудка секретирует ат к НР, но они быстро разрушаются под влиянием протеолитических ферментов желудочного сока. Сдвиг под влиянием ингибиторов протонной помпы рН в щелочную сторону снижает активность этих ферментов и удлиняет период полужизни ат к НР. Уменьшение кислотности желудочного сока увеличивает активность нейтрофилов, а также активность многих антибиотиков. Уменьшение объема секрета увеличивает концентрацию в желудочном содержимом антибактериальных препаратов. Ингибиторы протонной помпы угнетают уреазу НР и одну из его АТФ-аз. При приеме средней терапевтической дозы этих препаратов 1 раз/сут желудочное кислотовыделение подавляется в течение суток на 80-98%. Эффективность препаратов: 2 недели - рубцевание язв ДПК в 69%, 4 недели - в 93-100%.

**Безопасность ИПП** при коротких курсах лечения ( $\leq 3$  мес.) очень высокая. Однако приблизительно у 10% больных имеет место рефрактерность к этим препаратам, особенно во время сна.

#### **Побочные эффекты.**

При применении ИПП в течение нескольких лет усугубляют явления атрофического гастрита, гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток слизистой оболочки желудка, вырабатывающих гистамин.

**Прокинетики** - препараты, нормализующие двигательную функцию желудочно-кишечного тракта.

**Метоклопрамид** - стараются не назначать из-за его центральных побочных эффектов: экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемическое действие.

**Домперидон (мотилиум)** - блокатор периферических допаминовых рецепторов, и **цизаприд (перистил, координакс)**, активирующий серотониновые  $5-HT_4$ -рецепторы, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшают пищеводный клиренс, нормализуют опорожнение желудка и при назначении их в дозе 10 мг 4 раза в сутки оказывают хороший эффект, не вызывая центрального побочного действия и гиперпролактинемии. **Цизаприд** – 10 мг (5-40 мг 2-4 раза) 3 раза/сутки за 15 мин. до еды - стимулирует высвобождение ацетилхолина в межмышечных нейронных сплетениях ЖКТ за счет активации серотониновых  $5-HT_4$  – рецепторов. Повышает тонус нижнего сфинктера пищевода; может вызывать аритмии.

## **8. Литература:**

1. Григорьев П.Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии/П.Я.Григорьев, А.В.Яковенко.-М.:МИА, 2003.-480с.
2. Медикаментозная и фитотерапевтическая рецептура в гастроэнтерологии и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: Метод. рекомендации для врачей/А.А.Крылов, И.В.Козлович, В.Г.Колесова [и др.].-СПб.:изд-ние Центра Сорбционных Технологий, 1991.-46с.
3. Гончарик И.И. Клиническая гастроэнтерология (болезни пищевода, желудка, кишечника): Практ. пособие/ И.И. Гончарик.- Мн.: Ураджай, 2002.-335с.
4. О कोरोков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Т.1/А.Н.О कोरोков.-М.:Мед. лит.,2001.-560с.
5. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения/ Приказ МЗ РФ №125 от 17.04.98г.-М.:изд-ние «Гедеон Рихтер»,1998.-47с.
6. Протоколы по диагностике и лечению больных с заболеваниями органов пищеварения/П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко, А.И.Щукин [и др.].-М.:изд-ние РГМУ, 2001.-52с.
7. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/А.А.Шептулин//РМЖ,1998.-Т.6,№1(61).-С.16-21.

## 11. Гепатит, желчнокаменная болезнь, холецистит

### 1. Понятия.

**Гепатит** – воспалительное заболевание печени.

**Хронический гепатит (ХГ)** — воспалительное заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев без тенденции к улучшению.

**Хронический вирусный гепатит (ХВГ)** – исход острого вирусного гепатита.

**Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)** — заболевание, которое возникает при образовании конкрементов в желчном пузыре, проявляется характерными симптомами желчной (билиарной, печеночной) колики в ответ на преходящую обструкцию конкрементом пузырного протока или общего желчного протока и сопровождается спазмом гладких мышц и внутрипротоковой гипертензией.

**Холедохолитиаз** – камни общего желчного протока.

**Холангит** – воспалительный процесс в желчевыведительной системе. Бактериальный холангит – одно из самых опасных осложнений ЖКБ.

**Желчная (билиарная, печеночная) колика** — острый приступ висцеральной боли, наиболее частой причиной, которой служит преходящая обструкция конкрементом пузырного протока.

**Дисфункция сфинктера Одди** (устар.: постхолецистэктомический синдром, билиарная дискинезия, дисфункциональное расстройство билиарного тракта и др.) - клинический симптомокомплекс, связанный с расстройствами сократительной функции желчного пузыря, желчных протоков, сфинктеров или их тонуса (билиарный и панкреатический типы).

**Синдром Бадда-Киари** – обструкция печёночной вены, приводящая к нарушению оттока крови из печени.

**Холецистит** – воспалительное поражение стенки желчного пузыря, образование в нём камней и моторно-тонические нарушения билиарной системы.

**Гепатома печени** – первичный гепатоцеллюлярный рак печени.

### **Цирроз печени**

–конечная стадия хронического гепатита любой этиологии, которая характеризуется диффузным разрастанием соединительной ткани и развитием той или иной степени недостаточности функции печени;

-хроническое прогрессирующее заболевание с выраженными в различной степени признаками печеночной недостаточности с портальной гипертензией.

**Печеночная недостаточность** – нарушения функционального состояния печени – от лёгких, улавливаемых с помощью высокочувствительных лабораторных тестов, до тяжёлых форм (печёночная энцефалопатия), заканчивающихся печёночной комой (П.Я.Григорьев, А.В.Яковенко, 2003).

**Гепаторенальный синдром** – прогрессирующая почечная недостаточность у больных с тяжелой патологией гепатобилиарной системы.

**Портальная гипертензия (ПГ)**– повышение давления в воротной вене печени более 120-150 мм вод. ст. с развитием асцита, увеличения селезенки и феномена «головой Медузы». Гастропатия, обусловленная ПГ, является причиной кровотечений из слизистой оболочки желудка (особенно после склеротерапии варикозных вен пищевода).

## **2. Этиология:**

- холецистита:** инфекция, паразитарные инвазии;
- острых гепатитов:** инфекции, токсины, алкоголь, ЛС и др.;
- хронических гепатитов:** чаще всего – вирусы гепатита В, С, Д; реже – ЛС;
- аутоиммунных гепатитов, ЖКБ** неизвестна.

## **3. Патогенез:**

-**острого холецистита:** инфекционный процесс; попадание камня в пузырный проток с последующим отёком стенки желчного пузыря, кровоизлиянием в подслизистую оболочку и её изъвлением;

-**гепатита:** повреждение (некроз) гепатоцитов;

-**ЖКБ:** недостаток, участвующих в энтерогепатической циркуляции, холевой и хенодезоксихолевой желчных кислот;гипо- или гиперпродукция холецистокинина с развитием дискинезии желчевыделительной системы; перенасыщение холестерином желчи. Под влиянием факторов нуклеации (гликопротеинов желчи) из них образуются микролиты, которые при застое желчи не удаляются в кишечник и начинают расти со скоростью 1 – 3 мм в год.

**Факторы, предрасполагающие к образованию холестериновых конкрементов желчного пузыря:**

-постоянные: пол, возраст, генетические и этнические особенности человека;

-изменчивые: чрезмерное употребление жирной пищи с высоким содержанием холестерина, животных жиров, сахара, сладостей; беременность; ожирение, голодание; географические зоны проживания; заболевания подвздошной кишки, прием ЛС (фибраты, эстрогены, соматостатин и др.);

-генетические механизмы образования холестериновых желчных конкрементов: наличие генов литогенности человека.

## **4. Клиника:**

-**острого холецистита** – симптоматика острого живота.

-**хронического бескаменного холецистита:** боли в правом подреберье; диспептические проявления; лихорадка (при обострении).

-**острых гепатитов:** продром (2дня – 2 недели): слабость, анорексия, лихорадка, артриты и артралгии,; холестаза: желтуха, гепатомегалия и др.

Специфические симптомы вирусной инфекции отсутствуют.

## **ЖКБ.**

Различают конкременты: по локализации: дна и тела пузыря (как правило, бессимптомные) и шейки пузыря; по количеству: единичные (1 –

2) и множественные (более 3); по размерам: мелкие – менее 3 см и крупные - 3 см и более. У 60—80% лиц конкременты в желчном пузыре не вызывают неприятных ощущений и они составляют группу камненосителей.

**Типичным проявлением ЖКБ является** желчная (билиарная, печеночная) колика — острый приступ боли в животе - от 15 мин. до 5 – 6 часов. Боль нередко иррадирует в правое плечо; может возникать рвота, не приносящая облегчения. Для желчной колики изменения в лабораторных анализах крови и мочи не характерны.

При прогрессировании ЖКБ колики повторяются чаще, приобретают затяжной характер, постепенно боль становится постоянной, что может сопровождать лихорадкой и желтухой и свидетельствует о развитии осложнений ЖКБ таких, как обтурация конкрементом желчного протока и воспаление желчного пузыря.

### **5. Лечение:**

**-острых гепатитов** – специфических методов не существует;

**-хронических вирусных гепатитов:** базисная терапия и по показаниям – противовирусная терапия. Базисная терапия: диета, режим, исключение алкоголя и т.п.; лечение сопутствующих болезней. Противовирусная терапия: альфа-интерферон - при HBeAg-позитивном гепатите п/к 5—6 МЕ/сут, 4—6 мес или п/к 10 МЕ 3 р/нед, 4—6 мес; в отсутствие HBeAg-антигена - 10 МЕ 3 р/нед, 12 мес.; ламивудин внутрь 100 мг/сут, не менее 12 мес.

### **Принципы лечения алкогольного гепатита:**

-прекращение приёма алкоголя,

-диета с достаточным количеством углеводов, белков и жиров; поливитамины: фолиевая кислота, витамины группы В;

-микроэлементы (цинк, селен);

-кортикостероиды (пациентам с нарушением функции печени, сопровождающейся гиперферментемией): метилпреднизолон внутрь 32 мг/сут (или эквивалентные дозы преднизолона) 4—6 недель с постепенным снижением дозы до полной отмены;

-метаболические ЛС: адеметионин в/м или в/в 400—800 мг/сут 2—3 нед с последующим назначением внутрь или внутр 800—1600 мг/сут 1-3 мес.;

-производные деоксихолевой кислоты - при холестатической форме: урсодеоксихолевая кислота 15 мг/кг/сут, принимая всю дозу вечером (1-6 мес);

-гепатопротекторы: силимар курсом от 25 дней до 1,5 месяцев по 1—2 таблетки 3 раза в день за 30 минут до еды.

**Оценка эффективности лечения** проводится по исчезновению клинических симптомов, нормализации размеров печени и восстановлению ее функций, нормализации показателей клинического и биохимического анализов крови.

**Лечение ЖКБ:** хирургическое (удаление желчного пузыря, литотрипсия); консервативное (фармакотерапия).

### **Цели фармакотерапии ЖКБ:**

- быстрое избавление от симптомов желчной колики;
- предупреждение осложнений ЖКБ и своевременное оперативное удаление конкрементов и желчного пузыря при рецидивирующих желчных коликах;
- предотвращение рецидива желчной колики после первого приступа;
- предотвращение развития симптомов ЖКБ при бессимптомном камненосительстве;

Пероральная литолитическая терапия - единственный эффективный консервативный метод лечения ЖКБ. Для растворения конкрементов применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) из расчёта 8-12 мг/кг МТ/сут в виде однократной дозы в течение 4-х месяцев. Поддерживающая терапия препаратом 406 мг/кг МТ в течение 2-х лет.

**Показания** для медикаментозного литолиза: ранняя стадия заболевания; холестериновый характер единичных конкрементов; размер холестериновых некальцифицированных единичных конкрементов не более 15 мм при сохраненной сократительной функции желчного пузыря; сохраненная сократительная функция желчного пузыря.

### **Противопоказания** к применению консервативной терапии ЖКБ:

-осложненная ЖКБ, в том числе острый и хронический холецистит; нефункционирующий желчный пузырь; частые желчные колики; беременность; выраженное ожирение; обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; сопутствующие заболевания печени: острый и хронический гепатит, цирроз печени; хроническая диарея.

При тяжелом течении ЖКБ показана медикаментозная литолитическая терапия в тех случаях, когда вероятность неблагоприятного исхода оперативного вмешательства выше риска смертельного исхода ЖКБ, например, у лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в старческом возрасте.

Перед началом терапии пациент должен быть информирован о длительности лечения, которая составляет от 1 года до 2 лет и о частоте рецидивов камнеобразования после окончания лечения, которая составляет 50%. При правильном отборе пациентов у 60—70% из них полное растворение конкрементов наблюдается через 18—24 мес.

### **Оценка эффективности лечения:**

- у 60-70% больных полное растворение конкрементов наблюдается через 18—24 месяцев лечения;
- при отсутствии признаков уменьшения количества и размеров конкрементов через 1 год лечение следует прекратить;
- после окончания лечения контрольные УЗИ продолжают проводить каждые 6 месяцев для диагностики рецидивов камнеобразования;
- в случае появления диареи дозу препаратов уменьшают.

Во время лечения возможны приступы печеночной колики.

**Купирование болевого синдрома** при желчной колике предполагает назначение спазмолитиков и анальгетиков.

## 6. Характеристика препаратов.

**Дюспаталин (мебеверина гидрохлорид)** - блокатор натриевых каналов. Предотвращает процессы, приводящие к мышечному спазму.

**Дротаверина гидрохлорид**, аналог папаверина, приводит к расслаблению гладкомышечных клеток, ингибируя цитоплазматический фермент фосфодиэстеразу и, тем самым, увеличивая концентрацию цАМФ.

**Тербуталин** - увеличивает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сфинктера, вызывает расслабление сфинктера Одди.

**Пинаверина бромид** - блокатор кальциевых каналов, облегчает спазмы при дискинезии сфинктера Одди.

Для повышения сократительной функции применяют **прокинетики** в течение 10–14 дней: **ципразид, домперидон или метоклопрамид**. В качестве холецистокинетических средств можно использовать раствор сульфата магния или раствор сорбита.

### Гепатопротекторы.

**Сибектан.** Основным гепатопротективным компонентом сибектана является **силимарин**. Механизм его действия: стабилизация мембран клеток печени; антиоксидантный эффект; стимуляция синтеза белка и ускорение регенерации поврежденных гепатоцитов за счет активации РНК-полимеразы, транскрипции и скорости синтеза рРНК в клетках печени, увеличения количества рибосом. Вторичным эффектом усиленного синтеза рРНК и белка является повышение синтеза ДНК и скорости регенерации.

**Силимар** – препарат очищенного сухого экстракта, получаемого из плодов расторопши пятнистой, содержащей флаволигнаны (силимарин, силибин, силиданин) и другие флавоноиды. Гепатопротективный эффект препарата обусловлен усилением активности цитохромов.

При развитии **инфекционных осложнений** назначаются антибиотики. Предпочтение отдается **цефалоспорином** (цефотаксим или цефтриаксон вводятся в/м). Могут назначаться **уреидопенициллины** (мезлоциллин, пиперациллин или азлоциллин – внутрь или в/м) в сочетании с **амингликозидами**. При наличии анаэробной микрофлоры сочетание **тобрамицина с метронидазолом**.

**Лечение острого холецистита** – хирургическое.

**Лечение хронического бескаменного холецистита:** диета №5; спазмолитики; анальгетики; антибактериальные и антипаразитарные препараты.

Препаратами выбора являются: **ципрофлоксацин** (обычно внутрь 500 мг/2 раза сут – от 1,5 до 4 недель), **эритромицин** (0,25х6раз/сут), **ампициллина тригидрат** (0,5 х4-6 раз/сут). Используют также **бисептол** (2табл. х 2 раза/день после еды). Длительность антибактериальной терапии – 8-10 дней. Вне обострения холецистита применяют желчегонные средства: аллохол, холензим и др., а также ферментные препараты: фестал, дигестал и др.

**7. Лекарственные растения в лечении ЖКБ:** корень одуванчика лекарственного, листья мяты перечной, цветки бессмертника песчаного, цветки пижмы обыкновенной, плоды аниса обыкновенного, трава горца птичьего, трава зверобоя продырявленного, плоды жостера слабительного и др.

#### **8. Литература:**

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) вып. VI / Под ред. А.Г. Чучалина.- М., 2005.-928с.

2. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология (учебник для студентов медицинских вузов)/И.Б.Михайлов.–СПб.:«Фолиант», 2002.–520с.

3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей/В.Т. Ивашкин, Т.Н. Лапина и др./Под ред. В.Т.Ивашкина. – М.:Литтерра, 2003.–С.341-350, 361-371, 389-417.

4. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта/А.А.Ильченко//Consilium provisorum, 2004.-Т.5, № 2.

5 Ильченко А.А. Эффективность мебеверина гидрохлорида при билиарной патологии/А.А.Ильченко//РМЖ,2003.-Т.11,№4.-С.206-209.

6. Сафонов Н.Н. Полный атлас лекарственных растений/Н.Н.Сафонов.-М.:Эксмо, 2006.-312с.

## 12. Панкреатит

### 1. Понятия.

**Острый панкреатит** – острое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся в форме отека железы и окружающих её тканей, со слабо выраженным перипанкреатическим жировым некрозом, или, при тяжёлой форме – некрозом паренхимы, распространенными гемorragиями и выраженным перипанкреатическим жировым некрозом.

**Хронический панкреатит (ХП)** – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся появлением во время обострения фокального некротизирующего воспалительного процесса в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом (постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью) и развитием недостаточности экзокринной и эндокринной функции железы; – прогрессирующее заболевание ПЖ, при котором её морфологические изменения сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора.

Выделяют ХП обструктивный, кальцифицирующий и паренхиматозный.

**Синдром недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ** - клинический синдром при заболевании ПЖ, уменьшении объема её функционирующей паренхимы до 10% от нормы с появлением признаков мальабсорбции: полифекалия, жирный стул, потеря массы тела.

**2. Этиология панкреатитов:** алкоголь (в 80% случаев), конкременты в желче- и панкреатовыводящих путях, инфекции, кишечные паразиты, ЖКБ, гипертиреоз, нарушения кровоснабжения поджелудочной железы; ЛС (аспирин и др.), недостаточность  $\alpha_1$ - протеаз и другие генетические факторы.

**3. Патогенез острого панкреатита** – быстрое ухудшение оттока сока поджелудочной железы; закупорка сфинктера Одди или панкреатического протока выше сфинктера Одди камнем, опухолью и др.

**Патогенез хронических панкреатитов:** воспалительное повреждение паренхимы ПЖ, обструкция и дилатация панкреатического и желчного протоков; стеноз или дискинезия нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и др.

**4. Клиника хронических панкреатитов:** вначале бессимптомное течение; затем: боли в верхних отделах живота, проявления недостаточности внешне- и внутрисекреторной функций железы (стеаторея, снижение массы тела, анемия и др.). Другие симптомы (более редкие): желтуха, признаки портальной гипертензии, образование конкрементов в протоках поджелудочной железы, развитие острого панкреатита.

Недостаточная секреция липазы и бикарбоната вызывает ухудшение усвоения жиров; плохо всасывается кальций. Невсосавшиеся жиры образуют с кальцием хелатные соединения. Недостаточность протеаз – причина нарушения всасывания белков. Трипсин и химотрипсин необходимы

для расщепления (в желудке) желудочным соком и слюной кобаламинсвязывающего белка R-типа. Внутренний фактор Кастла при этом остается интактным и в 12-ти перстной кишке отбирает витамин В<sub>12</sub> у R-белка. Если не происходит расщепления R-белка, - развивается В<sub>12</sub>-дефицитная анемия. В этих случаях нет необходимости во введении витамина В<sub>12</sub>; эффективна заместительная терапия ферментными препаратами. Не доказано преимущество одних ферментных препаратов над другими, включая креон.(С.П.Л.Трэвис,2002).

В 30% случаев при хроническом панкреатите снижается толерантность к глюкозе или развивается сахарный диабет 2-го типа. Однако следует учитывать, что потребность таких больных в инсулине мала из-за дефицита глюкагона.

**5. Лечение острого панкреатита** – в условиях хирургического стационара.

**Принципы лечения хронического панкреатита:**

1. – соблюдение диеты, не усиливающей секреторную функцию ПЖ, отказ от приема алкоголя.

2. – коррекция экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

3. – купирование болевого синдрома и предупреждение осложнений.

При купировании болевого синдрома спазмолитики и ненаркотические анальгетики часто оказываются неэффективными. В этом случае встает вопрос о назначении наркотических анальгетиков. Для уменьшения боли применяют также **холиноблокаторы** (гиосцина гидробромид в/м, платифиллин в/в или в/м), в ряде случаев назначают **антидепрессанты** (амитриптиллин). Ингибитор панкреатической секреции **октреотид** (сандостатин) снижает боль и потребность в анальгетиках. Если боль не купируется консервативным лечением показана хирургическая эндоскопическая коррекция. Боль можно облегчить приемом больших доз ферментов ПЖ. Попадание ферментов ПЖ (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстную кишку по механизму отрицательной обратной связи вызывает уменьшение секреции ПЖ, снижение давления внутри протоков, что ведет к стиханию боли.

Пищевые добавки, содержащие среднецепочные триглицериды, неприятны на вкус, но помогают улучшить всасывание жиров, если недостаточно эффективно подавляют стеаторею соблюдение диеты с низким содержанием жиров, заместительная терапия ферментными препаратами и подавление секреции соляной кислоты.

**Ферментная заместительная терапия (препараты экстрактов поджелудочной железы).**

**Показания:** потеря массы тела, стеаторея, метеоризм.

**Выбор препарата** основан на следующих показателях:

-высокое содержание липазы в препарате – до 30 000 ед. на 1 прием пищи (т.к. переваривание жиров нарушается в первую очередь);

-наличие оболочки, защищающей от ферменты от переваривания желудочным соком (липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде);

-малый размер микрогранул ( $\leq 2$  мм);

-отсутствие желчных кислот в составе препарата т.к. они стимулируют секрецию панкреатических ферментов: **панкреатин** внутрь 20 000—80 000 ед 4—6 р/сут в начале каждого приема пищи и др. Критериями адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов являются увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение вздутия живота.

Эффективность ферментной терапии может быть повышена назначением **невсасывающихся антацидов, блокаторов  $H_2$  рц; ИПП. Коррекция витаминной недостаточности:** при тяжелой стеаторее - витамины А, D, E, K, а также группы B.

**Плазмозамещающая и дезинтоксикационная терапия :** полиглюкин в/в 400 мл/сут или гемодез в/в 300 мл/сут; **растворы альбумина** в/в 10% 100 мл/ сут или **глюкозы** в/в 5—10% 500 мл/ сут.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показана неэффективность **ингибиторов протеаз.**

#### **6. Литература:**

1. Григорьев П.Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии/П.Я.Григорьев, А.В.Яковенко.-М.:МИА, 2003.-480с.

2. Медикаментозная и фитотерапевтическая рецептура в гастроэнтерологии и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: Метод. рекомендации для врачей/А.А.Крылов, И.В.Козлович, В.Г.Колесова, В.А.Марченко, Н.В.Сыровежко.-СПб.: изд-ние Центра Сорбционных Технологий, 1991.-46с.

3. Гончарик И.И. Клиническая гастроэнтерология (болезни пищевода, желудка, кишечника): Практ. пособие/ И.И. Гончарик.- Мн.:Ураджай, 2002.- 335с.

4. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Т.1/А.Н.Огороков.-М.:Мед. лит., 2001.-560с.

5. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения/ Приказ МЗ РФ №125 от 17.04.98г.-М.: изд-ние «Гедеон Рихтер»,1998.-47с.

6. Скуя Н.А.Заболевания поджелудочной железы/Н.А.Скуя.- М.:Медицина,1986.-240с.

7. Протоколы по диагностике и лечению больных с заболеваниями органов пищеварения/П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко, А.И.Щукин, Н.А.Агафонова, А.С.Прянишникова, Б.А.Шлевков, Л.А.Гусейнова, А.В.Яковенко.- М.:изд-ние РГМУ, 2001.-52с.

8. Трэвис С.П.Л. Гастроэнтерология/С.П.Л.Трэвис, Р.Х.Тэйлор, Дж. Дж.Мисевич/Пер. с англ./Под ред. С.П.Л.Трэвиса.-М.: Мед.лит.,2002.-640с.

### 13. Анемии

#### 1. Понятия.

**Анемия** (греч. an+ haima кровь = буквально «бескровие») - уменьшение содержания гемоглобина (Hb) в крови до < 115г/л (жен) и < 120 г/л (муж).

**Гемоглобин (Hb)**- железосодержащий пигмент эритроцитов.

В номе Hb у мужчин = 120-160 (132-164) г/л, у женщин = 115-145 г/л.

**Цветовой (цветной) показатель (ЦП)** – относительный показатель, отражающий среднее содержание гемоглобина в одном эритроците. Определяют по формуле:

$$\text{ЦП} = 3 \times \text{Hb (г/л)} / \text{три первые цифры эритроцитов (при подсчёте в млн/мл)}$$

В норме ЦП = 0,86 – 1,05 (1,1).

**Лейкоз** – общее название злокачественных болезней крови, проявляющих себя нарушением пролиферации клеточных элементов кроветворной системы и полным или частичным нарушением процесса их созревания.

**Витамин В<sub>12</sub>** – катализатор синтеза нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов.

Поступает с пищей, связывается с белками слюны, защищающими его от действия желудочного сока. В тонком кишечнике связывается с внутренним фактором Кас(т)ла (гастромукопротеин - вырабатывается в желудке), всасывается; связывается в крови с транскобаламином, депонируется в печени. Минимальная потребность людей в витамине В<sub>12</sub> – около 10-15 мкг/сут. Запасы его у человека составляют 2 – 5 мг (в 200 - 500 раз больше суточного потребления). Их хватает на 3 – 5 лет нормального существования, если прекращено поступление витамина в организм.

**Фолиевая кислота.** Поступает с пищей (капуста, бобовые, дрожжи и др.), но, в основном, восполняется за счет синтеза её микрофлорой кишечника. В комплексе с витаминами С и В<sub>12</sub> образует фолиновую кислоту - стимулятор синтеза пуриновых оснований. Минимальная потребность человека в фолиевой кислоте = 200мкг/сутки, у детей 1-6 месяцев = 25 мкг.

**Железосодержащие препараты** - препараты солей железа (**ПСЖ**) и препараты в виде железосодержащих комплексов (**ПЖК**). Железо из ПСЖ всасывается в двухвалентной, из ПЖК - в трехвалентной форме, поэтому ПЖК в отличие от ПСЖ не вызывают «оксидативного стресса».

#### 2. Причины развития анемий:

- хронические кровопотери различной локализации;
- нарушение всасывания в кишечнике поступающих с пищей железа, витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>с</sub> (фолиевой кислоты);
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост и др.);
- алиментарная недостаточность железа, витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>с</sub>;
- угнетение деятельности костного мозга.

#### 3. Основные проявления анемии:

1) субъективные: одышка, слабость, сердцебиение, шум в ушах (в голове), головокружение, жжение языка, парестезии;

2) объективные: бледность кожи и слизистых; ломкость волос, ногтей; сухость кожи, атрофия слизистых, трещины в углах рта, болезненность костей, тахикардия, увеличение печени и селезёнки.

3) лабораторные: снижение гемоглобина (Hb).

#### **Классификация анемий:**

-по степени тяжести:

лёгкая- Hb= 114-100 г/л, умеренная- Hb= 99-80 г/л, тяжёлая –Hb= 79-60 г/л,

очень тяжёлая Hb < 60 г/л;

-по содержанию железа (в одном) эритроците: нормохромная (ЦП = 0,86-1,05), гипохромная (ЦП <0,86), гиперхромная (ЦП >1,05).

-по механизму развития (вследствие):

повышенного кроверазрушения, кровопотери или гиперволемии (гипергидратации крови, гидремии), нарушенного кроветворения;

**Гемолитические анемии** - анемии вследствие гемолиза - повышенного кроворазрушения.

#### **Причины гемолитических анемий:**

1) физические: ионизирующая радиация, лихорадка, использование АИК-ов, снижение осмолярности крови;

2) химические: гемолитические яды (бензол, анилин, грибной и змеиный яды, мышьяковистый водород и др.);

3) микробные токсины: гемолитический стрептококк, стафилококк;

4) малярийный плазмодий;

5) антитела к эритроцитам ( по резус-фактору, системе АВО и др.)- чаще всего как следствие переливания несовместимой крови и как гемолитическая болезнь новорождённых;

6) гиперспленизм;

7) генетические причины (**гемоглобинозы**):

**а) эритропатии** (аномальные формы эритроцитов): А – adult - старые, F-faetus- зародышевые, Р – primitivus- примитивные, S-sickle- серповидноклеточные;

**б) гемоглобинопатии** (порфирии): качественные- Hb-S (замена глутаминовой кислоты на валин)- серповидноклеточная анемия; количественные - отсутствие или снижение активности одного из ферментов, участвующих в биосинтезе гема, что приводит к образованию избыточных, используемых в синтезе гема, количеств порфиринов или их предшественников (циклических тетрапиролов).

**Анемии вследствие кровопотерь** (острые и хронические кровотечения: носовые, маточные, желудочно-кишечные, почечные и др.).

Общее содержание эритроцитов в организме падает, но при острой кровопотере в первые дни ЦП= N (спустя десятки минут падает Ht – гематокрит). Гипохромия развивается при хронической кровопотере на фоне неадекватного поступления железа (образования Hb).

**Анемии вследствие нарушенного кроветворения** : дефицитные и апластические.

### **Железодефицитные анемии (ЖДА).**

Все ЖДА являются гипохромными, но не все гипохромные анемии являются железодефицитными. Чаще всего железодефицитная анемия обусловливается недостатком железа в сыворотке крови (в норме в ней содержится железа от 7 (9) до 27(29); чаще: у женщин – от 10,7 до 21,5, у мужчин – от 14,3 до 26,0 мкмоль/л). Анемия, обусловленная дефицитом железа в сыворотке крови называется **сидеропривной** (греч. sideros железо + privus лишённый). Железодефицитные анемии возможны также при появлении аномальных форм эритроцитов и гемоглобина, при отравлениях гемическими ядами, при кровопотерях. Аномальные формы эритроцитов нестойки, легко лизируются; использование гемоглобина в них менее результативно. При гемоглобинопатиях (появлении дефектных форм гемоглобина) и отравлениях эритроциты плохо усваивают железо, которого в плазме (сыворотке) достаточно. Развивающаяся анемия носит название **сидероахрической** (греч. sideros железо + a + chresis использование) - анемией от неиспользования.

**Дефицит витамина В<sub>12</sub>** редко связан с увеличением в нем потребности (напр. при беременности). Обычно он обусловлен: недостаточным поступлением с пищей, инвазией широким лентецом, дефицитом внутреннего фактора Кастла, выработкой антител к внутреннему фактору Кастла; резекцией желудка. Антивитамины В<sub>12</sub> имеют различную химическую структуру. Например, 1,2-дихлордиаминобензол подавляет синтез, а псевдовитамин В<sub>12</sub> блокирует процесс всасывания витамина в тонком кишечнике. Дефицит витамина В<sub>12</sub> вызывает нарушение образования всех клеток крови (всех клеток организма).

### **Дефицит фолиевой кислоты (витамина В<sub>с</sub>).**

**Причины:** нарушены поступление и всасывание фолатов (синдром мальабсорбции, глистные инвазии, алкоголизм, ЛС: триамтерен, триметоприм, средства для лечения лейкозов и опухолей).

**Дефицит фолиевой кислоты** возникает, если: её мало в пище; в пище мало витамина С; нарушены поступление и всасывание фолатов (синдром мальабсорбции, глистные инвазии, алкоголизм; проводится лечение триамтереном, антагонистами фолиевой кислоты (ПАСК, триметоприм) и противосудорожными препаратами, используются средства для лечения лейкозов и опухолей, имеется дефицит внутреннего фактора Кастла, имеется беременность.

Помимо собственно снижения Hb, для анемий, вызванных дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (вит. В<sub>с</sub>), характерно увеличение цветного показателя (ЦП) > 1,1. **Их отличие:** при дефиците фолиевой кислоты нет ретикулоцитоза.

**Апластические анемии** – анемии вследствие нарушенного кроветворения; возникают при лучевой болезни, при лейкозах, в терминальных

стадиях тяжёлых хронических болезней, при угнетении продукции эритропоэтина почками.

#### 4. Принципы лечения ЖДА:

- лечение основного заболевания;
- диета (мясо, фрукты);
- использование железосодержащих ЛС.

Оптимальная тактика ведения больных ЖДА предполагает насыщающую и поддерживающую терапию ПЖ.

Ошибочно мнение о возможности коррекции дефицита железа только с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа. Так, железо, содержащееся в мясе в виде гемма, всасывается на 40–50%, в то время как из растительных продуктов, овощей, фруктов всасывается всего 3–5% содержащегося в них железа.

**Рекомендуются терапевтические дозы железосодержащих препаратов от 100 до 300 мг элементарного железа в сутки.** Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается.

**Препараты железа для приема внутрь: двухвалентного:** активферин, ферретаб, ферроплекс, сорбифер дурулес, фенюльс, тардиферон, гинко-тардиферон, апо-ферроглюконат, ировит, гемофер пролонгатум, хеферол, ферлатум, ферроград. ферроградумет, иррадиан, тотема; **трёхвалентного:** мальтоферфол, мальтофер.

**Препараты железа для парентерального введения:** феррум ЛЕК, ектофер, феррлецит, венофер.

Препараты железа для парентерального введения содержат железо в трёхвалентной форме.

Определение дефицита железа:

Дефицит железа, мг =  $[MT, кг \times 2,5] \times [16,5 - (1,3 \times Hb \text{ г/дл})]$ .

Определение курсовой дозы железа для парентерального введения:

$D = MT \times (100 - Hb) \times 0,66$ , или  $D = MT \times (78 - 0,35 Hb)$ , где:

D – доза, мг; MT – масса тела, кг; Hb гемоглобин, г/л.

Для лучшей абсорбции ПСЖ рекомендуется принимать за час до еды. ПСЖ с замедленным высвобождением железа в тонком кишечнике уменьшают токсическое воздействие ионов железа на слизистую желудка.

**ПСЖ не следует принимать одновременно** с некоторыми пищевыми продуктами (танин, фитаты, соли кальция) и медикаментами (пленкообразующие препараты, тетрациклины, препараты кальция), снижающими биодоступность железа. В то же время пища и медикаменты не оказывают влияния на всасывание железа из ПЖК.

Темпы прироста показателей гемоглобина при применении ПСЖ и ПЖК примерно одинаковые, в связи с чем, предпочтение инъекционным формам оправдано только при плохой переносимости пероральных препаратов.

**Оценка эффективности лечения:** количество и степень прироста ретикулоцитов через 7-10 дней после приёма препарата, величина и темпы

прироста Hb каждую неделю. Нормализация уровня гемоглобина отмечается в большинстве случаев через 3–4 недели лечения, но она затягиваются до 6–8 недель, а затем наблюдаться резкое скачкообразное повышение гемоглобина.

**Побочные проявления:**

-при приеме препаратов железа внутрь: тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры, реже – поносы;

-при парентеральном введении: крапивница, лихорадка, анафилактический шок; потемнение кожи в местах инъекций, инфильтраты, абсцессы, флебиты.

**Отравление препаратами железа** возможно при передозировке препаратов, при назначении препаратов железа без точного расчёта дозы возможно отравление железом. Ранними признаками такого отравления являются:

диарея, тошнота, боли в верхних отделах живота, кишечная колика, повторная рвота, иногда с кровью. При длительной передозировке препаратов железа развиваются рахит, гемосидероз.

**Антидот** при отравлении препаратами железа - **десферал (дефероксамин)**- 10-20 ампул (5-10 г) в воде по 1-2г 2-8 раз/сутки в/м , п/к или (редко) в/в по 1г. Он связывает (комплексует) 3-х валентное железо ферритина и гемосидерина, но не трансферрина; не взаимодействует с 2-х -валентным железом гемоглобина, миоглобина, цитохрома. В высоких дозах он повреждает глаза, слух, центральную нервную систему, нарушает функции почек и печени.

**Лечение В12 дефицитной анемии:** циан(о)кобаламин или (гидр)оксикобаламин – от 50 до 500 мкг/сут (не более; введение ударных доз - 1000 мкг и более одномоментно неэффективно).

**Цианокобаламин** часто входит в состав различных витаминных препаратов, но при их приеме внутрь не происходит всасывание витамина в кишечнике, для лечения анемии препарат должен вводиться п/к или в/м по 100-500 мкг через день. В период ремиссии поддерживающая доза = 100 - 400 мкг/сут 2-4 раза в месяц. Курс лечения составляет не менее 4–х недель.

**Контроль эффективности терапии.**

В первые дни оценка субъективных ощущений, на 5 –8 день обязательно общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов. Должен развиваться ретикулоцитарный криз (2 –10 кратное увеличение ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем); на 3 неделе - контроль прироста Hb и эритроцитов. Отсутствие ретикулоцитарного криза свидетельствует о неправильном диагнозе.

**Побочные эффекты:** психическое возбуждение, боли в области сердца, тахикардия, аллергические реакции, гиперкоагуляция при больших дозах.

**Взаимодействие:** цианокобаламин не совместим в одном шприце с тиамина бромидом, рибофлавином.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, тромбэмболия, эритроцитоз.

**Лечение фолиево дефицитной анемии: фолиевая кислота** в дозе от 1 до 10 мг/сут на 20 – 30 дней. Её дефицит не всегда сопровождается дефицитом витамина В<sub>12</sub>, поэтому лечение неясной мегалобластной анемии начинают с цианокобаламина. В период беременности и лактации фолиевую кислоту назначают с целью профилактики по 300 мкг/сут.

**Лечение апластических анемий (как правило, в условиях стационара):**

-лечение основного заболевания; эпоэтин альфа (эпрекс), эпоэтин бета (рекормон, эпокрин, эритроestim), эпомакс

### **5. Литература:**

1. Руководство по общей патологии человека: уч. пособие/Под ред. Н.К.Хитрова, Д.С.Саркисова, М.А.Пальцева.–М.:Медицина, 1999.–728с.

2. Гусева С.А. Болезни системы крови/С.А.Гусева, В.П.Вознюк.–М.:Медпресс-информ., 2004.–488с.

3. Вуд М. Секреты гематологии и онкологии/М.Вуд, П.Банн/Пер. с англ.-М.: «Издательство Бином», СПб.: «Невский диалект», 2001.-560с.

4. Лаврова А.Е. Микроэлементный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и его коррекция препаратом «Циннит»/А.Е.Лаврова//Terza medica,2003, №1(29).-С.12-14.

5. Взаимодействие лекарств/Под ред. Ю.Ф.Крылова, Г.Л.Вышковского.-М.:РЛС-ПАТЕНТ,2005.-240с.

## 14. Нарушения гемостаза

### 1. Понятия.

**Гемостаз** – кровоостанавливание; прекращение кровотечения; прекращение движения крови в некоторой части тела.

**Кровотечение – геморрагия** - излияние крови из сосудов. Может быть наружным и внутренним (внутриполостным): в полости черепа, груди, живота, суставов. К этому типу кровотечений относятся и гинекологические (маточные): менструации, менорагии и метрорагии.

«**Кровотечение**» излияние крови наружу или в полый орган.

«**Кровоизлияние**» - излияние крови в ткани. При обозначении кровотечения или кровоизлияния к терминоподобному «гема», «гемато», как правило, добавляется греческое название органа или ткани: гемартроз, гематометра, гематосальпинкс, гематоцистит, гемофтальм и т. д.

**Гематома** - замкнутое, обычно округлое, кровоизлияние в ткани с образованием припухлости - полости, содержащей жидкую или свернувшуюся кровь.

**Суффузия** — плоское, распространяющееся горизонтально кровоизлияние под кожу (suf-, sub- под, fundere – лить) - при побоях, размозжении.

**Синяк** (sugilatiosugilare избивать до синяков) - ограниченный кровоподтёк.

**Экхимоз** - геморрагическая инфильтрация (греч. ек - из + chymos сок) - пропитывание кровью кожи, слизистых оболочек (площадью от ногтя до ладони).

**Геморрагический синдром** – повышенная кровоточивость вследствие нарушения гемостаза. Встречается при различных заболеваниях как врожденных (гемофилия), так и приобретенных (геморрагические васкулиты, цирроз печени, злокачественные опухоли, туберкулез).

**ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания** – патологическое состояние, обусловленное истощением гемостатических факторов.

**Формы (и причины) нарушений гемостаза:** коагулопатии, васкулопатии.

**Коагулопатии** – патологические состояния, связанные со снижением свёртывания крови: афибриногенемия, гемофилии А, В, С; тромбоцитопении, тромбоцитопатии.

**Вазопатии** – поражения стенок кровеносного сосуда, приводящие к развитию геморрагического синдрома – системные васкулиты: Шёнлейн-Геноха, Вегенера, Бехчета, Гудпасчера, Стилла, Рейтера, Фелти, Съёгрена, Марфана; системная склеродермия, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото.

**Тромбофилия** – нарушение (повышение или снижение) свертывающей способности крови, обусловленное качественными или количественными изменениями тромбоцитов.

Проявляется тромбозами (образованием тромбов в основном в венах), тромбэмболиями (отрыв тромба от места образования с последующей закупоркой сосуда) или кровотечениями.

**Тромбоз** – процесс аутохтонного образования (наличия) тромба в кровеносном сосуде.

**Тромбофлебит** – воспаление вены с образованием тромба.

**Тромбэмболия** – закупорка сосуда тромбом, образовавшимся в другом месте сосудистой системы и перенесенным с током крови.

**Тромб** – сгусток крови; плотная масса крови, образовавшаяся прижизненно в сосуде вследствие нарушения свёртывания крови.

**Время свёртывания крови** (способ Ли и Уайта) = 5-9 минут, по Сухареву = 4-6 минут.

**Длительность кровотечения** (по Дюке) = 2=3 (4) минуты.

**Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ)** – показатель, характеризующий дефицит факторов свёртывания крови при его запуске по внутреннему механизму при добавлении каолина и кефалина (эритрофосфатида). Пределы нормативных колебаний АЧТВ зависят от качества каолина. Оптимальной активностью кефалина является время от 25 до 40 секунд.

**Время рекальцификации плазмы** (по Бегерхофу)- время образования сгустка после добавления к стабилизированной крови оптимального количества раствора хлористого кальция. Нормативные величины: в плазме, богатой тромбоцитами – 60-150 (125) секунд, обеднённой тромбоцитами – 80-240 секунд. Укорочение времени рекальцификации плазмы клинического значения не имеет; удлинение происходит в присутствии циркулирующих антикоагулянтов, дефиците факторов свёртывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII).

**Протромбиновое время - ПВ (протромбиновый тест)** – показатель свёртывания крови при запуске его по внешнему механизму – после добавления тромбопластина. Отражает изолированный или совокупный дефект факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II, I). Определяют активностью используемого тромбопластина, которая в большинстве случаев находится в интервале от 12 до 18 секунд (по классической методике – 12-13 секунд).

**Протромбиновый индекс –ПИ** - процент утилизации протромбина. В норме в течение 1 часа утилизируется от 80 до 100% тромбопластина. При нарушении образования кровяного тромбопластина протромбин утилизируется менее 80%.

**Международное нормализованное (нормализующее) соотношение (International Normalized Ratio –INR)** – модифицированная величина протромбинового индекса (времени):

$INR = \text{ПИ пациента} / \text{нормальное среднее значение ПИ} \times \text{ISI}$ , где

ISI – международный индекс чувствительности (МИЧ) тромбопластина; его следует поддерживать на уровне = 2,0 – 3,0 (реже – 3,0 – 4,5); дозы непрямых антикоагулянтов требуют уменьшения при ISI более 4,5.

**Тромботест** – способ определения степени коагуляции крови:

1) к 0,1 мл оксалатной плазмы добавляют 5 мл 0,5% раствора хлорида кальция и помещают на 30 минут в темостат;

2) по выпадению фибрина – от опалесценции до крупинки и плотного волокнистого мешка различают 7 степеней тромботеста: 1-3 – гипокоагуляция; 4-5 – норма; 6-7 – гиперкоагуляция.

**Плотность (ретракция) кровяного сгустка** – определяется как соотношение объёмов отделившейся сыворотки и объёма всей сыворотки. В норме = 0,3-0,5.

**Гликопротеины (GP) рецепторов тромбоцитов** – трансмембранные гетеродимерные белки семейства интегринов, состоящие из  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц; связываются с доменами фактора фон Виллебранда. Ионы кальция в цитозоле тромбоцитов (их уровень повышают АДФ и тромбоксан  $A_2$ , а снижает простациклин) вызывают конформацию гликопротеинов GP IIb/IIIa в мембране тромбоцитов, в результате чего два тромбоцита связывают одну молекулу фибриногена; образуются тромбоцитарные агрегаты.

**Важнейшие природные первичные антикоагулянты:** гепарин, антитромбин III и фибринолизин.

**Вторичные природные антикоагулянты:** «отработанные» факторы свёртывания: фрагменты протромбина, фибринопептиды, антитромбин I, продукты фибринолиза и антитела (класса G) к активным факторам свёртывания крови.

## 2. Клинические аспекты.

**Выделяют: кровотечения** острые и хронические;

**кровопотерю** малую, неопасную - до 10% массы тела -MT - 7-10 мл/кг MT); умеренную, самостоятельно компенсируемую (15-25% - 15-20 мл/кг); массивную, самостоятельно не компенсируемую (30-45% - 20-35 мл/кг) и смертельную (50-60% - 40-60 мл/кг MT);

**кровотечение** из артерий, вен, капилляров.

**Основные симптомы:** образование кровоизлияний в мягкие ткани (гематом), точечных кровоизлияний (петехий), кровотечений различной локализации (желудочно-кишечные, легочные, почечные). Диагностика заключается в установлении источника кровотечения и оценке состояния системы гемостаза.

## 3. Принципы лечения геморрагий:

-лечение основного заболевания;

-остановка кровотечения: повязки, жгуты, хирургические методы;

-усиление процессов свёртывания крови: эpsilon-аминокапроновая кислота (угнетает фибринолиз) по 1,0 x 4 р; желатина медицинская в/в 0,1-1 мл 10% /кг, витамин К (викасол).

**Витамин К** (от «коагуляция») поступает с пищей (растения), синтезируется микробной флорой. Для его всасывания нужна желчь (желчные кислоты). Переводит полипептидные заготовки в белковые факторы II, VII, IX, X. Если витамина К мало накапливаются Pivka – Proteins Induced by Vitamin K Absence (Antagonist). У новорожденных в течение 4-7 дней уро-

вень витамина К в крови падает до 30-70% от исходного, в результате между 2-5 днями после рождения может развиваться **геморрагическая болезнь новорожденных**. К концу 2-ой недели нормальная микрофлора кишечника ликвидирует дефицит витамина К и болезнь исчезает. Дефицит витамина К может быть связан с назначением антибиотиков.

**Викасол** (витамин К<sub>3</sub> – А.В. Палладин, 1942) – синтетический аналог витамина К - табл. 0,015, раствор 1% 1 мл; новорожденным – 0,5 мл/сут в/м. Действует медленно. Начало этого действия на уровне ф. VII > 6 часов, а прирост ф. IX и X > 12-18 часов. Поэтому, если имеет место выраженный дефицит витамина К лучше перелить 50 мл донорской крови.

Для уменьшения «ломкости» сосудов: а) лист крапивы, кора крушины, трава горца перечного, экстракт водяного перца (оказывают сосудосуживающий эффект, содержат в себе витамины К, С, дубильные вещества); б) рутин (витамин Р) – табл. 0,02.

#### **Антитромботические препараты:**

- антикоагулянты,
- фибринолитики,
- антиагреганты.

#### **4. Антикоагулянтная терапия.**

**Антикоагулянты** – средства, препятствующие свёртыванию крови, образованию фибринных тромбов.

**Антикоагулянты прямого действия:** гепарин, кальципарин (гепаринат кальция), антитромбин, фибринолизин, урокиназа.

Активируют переход тромбина в неактивный метатромбин; уменьшают агрегацию тромбоцитов; угнетают активность гиалуронидазы, комплемента; активируют фибринолиз; являются физиологическими антагонистами гистамина, серотонина, альдостерона, адренкортикотропного гормона.

**Гепарин нефракционированный (ГН).** Имеет длинные цепи с большой молекулярной массой (5 – 30 тыс. дальтон); связывается с антитромбином, инактивирует тромбин и **подавляет переход фибриногена в фибрин**.

Режим дозирования гепарина - 500 ед. в 1 мл – 5 мл во флаконе). Дозировка строго индивидуальная, не поддается никаким априорным расчетам. Действие кратковременно. Обычные дозы 2500-5000 ед. х 4-6/сут.

Обычно препарат вводят в/в (длительность действия 4 – 6 часов) и п/к (длительность действия 8 – 12 часов). Для усиления эффекта гепарина вводят 50 – 100 мл донорской плазмы с целью возмещения дефицита анти тромбина III.

#### **Контроль эффективности гепаринотерапии:**

-ежедневный контроль показателя активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АЧТВ), который должен увеличиться в 2 – 2,5 раза от исходного (до начала гепаринотерапии) уровня (в норме = 28-35 сек).

#### **Контроль безопасности гепаринотерапии:**

1.- Определение времени свертывания крови ежедневно. Показатель не должен превышать норму более чем в 2,5 – 3 раза. (По Ли-Уайту норма 5 – 8 мин.).

2.- Определение кол-ва тромбоцитов (уменьшается при проведении гепаринотерапии).

3.- Определение протромбинового индекса. Допустимо уменьшение по сравнению с исходным уровнем не более чем в 2 раза.

4.- Контроль общего анализа мочи (не должно быть гематурии).

**Антагонист гепарина** – протамина сульфат 1% раствор. При передозировке протамина сульфата сам даёт развёрнутое нарушение свёртывания крови.

#### **Принципы отмены гепарина:**

-постепенно, уменьшая разовую дозу, но сохраняя кратность введения;

-последние 2 дня сочетают с антикоагулянтом непрямого действия (АКНД); -затем оставляют один АКНД, который можно применять длительно;

-если гепарин назначался профилактически в небольших дозах (ИБС, гломерулонефрит), отмену можно провести сразу, но при этом назначить дезагрегант: аспирин (доза 100- 300 мг/сут.) или клопидогрель на 10 – 14 дней.

**Фракционированные низкомолекулярные гепарины (ГФ):** надропарин кальция (фраксипарин), далтепарин натрия (фрагмин), ревиварин натрия (кливарин), цертопарин натрия, эноксипарин натрия (клексан).

Содержат короткие цепи (молекулярной массой 4 – 7 тыс. дальтон). Действуют, в основном, на процесс активации тромбиназы и **тормозят процесс перехода протромбина в тромбин.**

**Фондапаринукс** – антикоагулянт (2005 г), формально является производным гепарина.

**Антикоагулянты непрямого действия (АКНД)** – антагонисты витамина К1: дикумарол, фенпрокумон, варфарин, фенилин, фениндион.

Способствуют окислению (в печени) витамина К в К-эпоксид. Вызывают уменьшение синтеза в печени плазменных факторов свертывания. Влияют на I этап гемостаза (активацию тромбиназы). Метаболизируются в печени, поэтому уровень активности печеночных ферментов влияет на развитие эффекта от их применения.

#### **Режим дозирования АКНД:**

1. -Прием препарата в терапевтической дозе до снижения протромбинового индекса до 40 – 60%.

2.- Применение препарата в поддерживающей дозе может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет.

#### **Контроль безопасности терапии АКНД:**

- при терапевтических дозах осуществляется ежедневный контроль протромбинового индекса; при переходе на поддерживающую дозу - 1 раз в 2 недели;

-международное нормализованное отношение (МНО) должно быть  $\leq 5,0$ ;  
 -не должно быть гематурии.

**Антидот АКНД** - викасол внутрь или в/в. Подбор доз индивидуально в зависимости от тяжести геморрагического синдрома.

**Дезагреганты (антиагреганты)** – неоднородная группа препаратов с различным механизмом действия для профилактики тромбозов или их комплексной терапии: ингибиторы циклооксигеназы; антагонисты и блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa; стимуляторы простаглицлиновых рецепторов; стимуляторы аденилатциклазы(и,тем самым, синтеза цАМФ).

**Антагонистами дезагрегантов** являются проагреганты.

Этамзилат используется при капиллярных кровотечениях и геморрагических диадезах (точечных кровоизлияниях). Препарат не обладает гиперкоагуляционными свойствами.

**Блокаторы действия АДФ на тромбоциты: тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс).** Эффект развивается через 1 - 2 суток и сохраняется в течение 4-х суток после отмены препарата. Побочные эффекты такие же, как у аспирина, кроме того вызывают лейкопению вплоть до агранулоцитоза.

**Антагонист гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa абциксимаб (ReoPro)** – ингибирует связывание фибриногена с гликопротеинами IIb/IIIa и, тем самым, нарушает процесс агрегации тромбоцитов. Эффект развивается немедленно, поэтому препарат применяют в экстренных случаях (высокий риск острого тромбоза коронарных артерий) и только под контролем свертывающей системы крови, АД и функции почек.

**Конкурентные блокаторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa:** эптифибат (интегрилин), тирофибан (аграсат).

**Ингибиторы ФДЭ тромбоцитов:** пентоксифиллин, дипиридамол - уменьшают агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызывают дилатацию артериальных сосудов.

**Ингибиторы синтеза тромбосана  $A_2$ :** ацетилсалициловая кислота, индobufен (ибустрин). Ацетилсалициловая кислота необратимо подавляет активность циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза тромбосана  $A_2$  тромбоцитами. Эффект сохраняется в течение 5 – 7 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцитов. В начале терапии рекомендуемая доза 150-300 мг/сут, поддерживающая доза, которую можно принимать неопределенно долго составляет 75–150 мг/сут.

**Фибринолитические средства:** фибринолизин (плазмин), стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза переводят неактивный плазминоген в активный плазмин, вызывающий тромболизис и разрушение фибриногена и др. свертывающих факторов. Используются в терапии как артериальных, так и венозных тромбозов. Эффективность терапии доказана, если препараты вводятся в первые 6 ч от начала тромбоза. Т.к. применение препаратов вызывает компенсаторную активацию свертывающей системы крови, то вместе с фибринолитиками назначают антикоагулянты прямого действия. Без

гепарина фибринолизин активируется трипсином крови и может вызвать гиперкоагуляцию. - Урокиназа низкоантигенна.

**Побочные эффекты:** кровотечения и кровоизлияния.

**Ингибиторы фибринолиза:**

**-ингибиторы протеиназ плазмы** – апротинин (контрикал, гордокс, трасилол). Применяются в/в медленно при угрожающих жизни кровотечениях, операциях на открытом сердце с использованием АИК;

**-ингибиторы перехода пламиногена в плазмин:** ε-аминокапроновая кислота, аминокбензойная кислота (амбен).

### **5. Литература:**

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) вып VI /Под ред. А.Г.Чучалина.-М.,2005.-928с.

2. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов/Михайлов И.Б. – 3-е изд., перераб. и доп.–Спб.: «Фолиант»,2002.–520с.

3. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией /Л.И.Дворецкий//РМЖ,2004.-Т.12, №14.

4. Гусева С.А. Болезни системы крови/С.А.Гусева, В.П.Вознюк.–М.: Медпресс-информ.,2004.–488с.

5. Стуров Н.В. Использование фраксипарина (надропарина) в некоторых областях хирургической практики/Н.В.Стуров//Трудный пациент,2006.-Т.4,№5.-С.39-42.

6. Фармакология/Под ред. Р.Н.Аляутдина.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2004.-592с.

7. Харкевич Д.А. Фармакология:Учебник/Д.А.Харкевич.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002.-728с.

8. Бурбелло А.Т. Современные лекарственные средства:Клинико-фармакологический справочник практического врача/А.Т.Бурбелло, А.В.Шабров, П.П.Денисенко.-СПб.:«Издательский Дом «Нева»; М.:Издательство «Олма-Пресс», 2002.-799с.

9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия:Учеб./Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003.-640с.

## 15. Сахарный диабет

### 1. Понятия.

**Сахарный диабет (СД)** – болезнь, обусловленная абсолютной или относительной недостаточностью в организме инсулина и проявляющая себя нарушениями углеводного, жирового и белкового обменов. В 1999г ВОЗ рекомендовала использовать вместо терминов «инсулинозависимый» и «инсулинонезависимый» сахарный диабет термины СД 1-го и СД 2-го типов.

**Инсулин** – гормон бета-клеток островков Лангерганса (1869) поджелудочной железы. Инсулин – двухцепочный полипептид; иногда его обозначают как низкомолекулярный белок; имеет ММ = 6 кДа. В островках Лангерганса он депонируется в связи с цинком. Цинк обеспечивает медленное высвобождение инсулина. В сутки секретруется 30-40 ЕД инсулина. 1ЕД = 0,04082 мг кристаллического инсулина.

В РФ зарегистрировано > 20 препаратов инсулина короткого действия и около 40 – продленного. Инсулины первого поколения содержали до 20% примесей; инсулины 2-го и 3-го поколений: НР – высокоочищенные (смешанные, монопиковые; содержат примесей менее 5%) и МС – монокомпонентные (полностью свободны от примесей; дозу их следует уменьшать на 10-20%). Инсулины не следует смешивать в одном шприце, т. к. они имеют различные рН. Кислый инсулин (бычий) имеет рН = 3,0; нейтральный – 7,0.

Избыток протамина в «протамин-цинк-инсулине» связывает нейтральный инсулин. Термин «растворимый» применяют для нейтрального раствора инсулина. В США, Англии, Австрии в 1 мл р-ра инсулина содержится 100 ЕД, в РФ – 40 ЕД. Это требует внимания.

### **Инсулин:**

- усиливает захват и использование глюкозы клетками тканей, а в печени стимулирует переход глюкозы в гликоген;
- подавляет мобилизацию свободных жирных кислот в адипоцитах;
- является мощным иммуностимулятором;
- вызывает стимуляцию гипертрофии сосудистых стенок;
- не проходит через гемато–энцефалический барьер (ГЭБ), но клетки головного мозга усваивают глюкозу без посредничества инсулина (по концентрационному градиенту);
- не связанный с рецептором инсулин способствует поглощению клетками аминокислот, активации рибосом, синтезу РНК, ДНК, размножению клеток;
- препятствует действию протеолитических ферментов.

Рецепторы инсулина находятся, в основном, в печени, в мышцах и в жировой ткани. Они состоят из альфа-субъединицы, которая находится вне клетки и является распознающей частью, и бета-субъединицы, которая прошивает клеточную мембрану насквозь и содержит тирозинкиназу. При связывании инсулина с альфа-субъединицей повышается активность тирозинкиназы бета-субъединицы, что приводит к фосфорилированию белков,

транспортирующих в клетку глюкозу, калий и фосфаты. Позже комплекс инсулина с рецептором проникает в клетку, там распадается, инсулин оказывает действие на внутриклеточные структуры, затем переваривается лизосомами, а рецептор вновь встраивается в мембрану и его альфа-субъединица возвращается на поверхность клетки.

К инсулину могут вырабатываться антитела, которые вызывают его инактивацию (разрушение).

### **Толерантность организма к глюкозе.**

В норме натощак у человека содержится глюкозы в цельной капиллярной крови 3,9- 5,55 ммоль/л (0,7 – 1,5 г/л), в плазме венозной крови < 6,38 ммоль/л.

После приема внутрь 75 г глюкозы в 200 –250 мл воды с лимонным соком (50 г/м<sup>2</sup>, контроль глюкозы через 30 минут - 1 час-2,5 часа) уровень глюкозы в цельной венозной крови должен быть через 2 – 2,5 часа < 6,7 ммоль/л, а в плазме венозной крови < 7,8 ммоль/л. (N- 8 –8,5 –N ммоль/л).

**Нарушенная (сниженная) толерантность к глюкозе** - ситуация, при которой уровни глюкозы в цельной капиллярной крови и в плазме венозной крови через 2 часа после пробы с глюкозной нагрузкой будут, соответственно, от 6,7 до 10 ммоль/л в капиллярной крови и от 7,8 до 11,1 ммоль/л в плазме венозной крови. При явном СД в капиллярной крови глюкозы >7,2 натощак и > 11,2 ммоль/л после пробы; а в плазме - более 10 и 11,1, соответственно.

**Инсулинорезистентность** - ситуация, при которой инсулин крови инактивирован в той или иной степени антителами, или его эффективность подавляется другими БАВ (гормон роста, глюкагон и др.). При инсулинорезистентности используемые дозы инсулина, как правило, превышают 200 ЕД, а в ряде случаев – 500 ЕД.

Эффект инсулина снижается при ацидозе. Потребность в инсулине увеличивают гормоны щитовидной железы. Наоборот, ГКС могут уменьшить инсулинорезистентность (но повышают глюкозу крови).

**Контринсулярные гормоны:** глюкагон, глюкокортикостероиды (ГКС), гормон роста (ГР), катехоламины (КХА: адреналин) - подавляют эффекты инсулина; усиливают гликолиз и глюконеогенез за счет распада жирных кислот (ЖК) в печени. При недостатке инсулина организм интенсифицирует использование в качестве энергоносителя жирных кислот. Платой за это является усиленное образование кетоновых тел (бета-оксималяная и ацетоуксусная кислоты) и развитие ацидоза. Контринсулярные гормоны не ухудшают усвоения глюкозы головным мозгом, т. к. нейроны не являются инсулинозависимыми. В то же время, гипергликемия стимулирует развитие атеросклероза, вызывает ангиопатию, периферическую нейропатию, обезвоживание хрусталика и нарушение его функции.

**Глюкагон** – гормон альфа-клеток островков Лангерганса; олигопептид из 29 аминокислот; имеет молекулярную массу (ММ) = 3,485 кДа; базальный его уровень в плазме = 70- 150 нг/мл. С одной стороны, глюкагон

- функциональный антагонист инсулина, с другой – стимулятор его выработки.

**Гастрин** – гормон дельта-клеток островков Лангерганса (вырабатывается также в привратнике) - стимулятор продукции в желудке соляной кислоты и модулятор освобождения инсулина.

**«Смертельный квартет»** - сочетание гиперинсулинемии с ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ): гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, АГ.

**Псевдодиабет** – симптомокомплекс при хроническом панкреатите, похожий на СД: жажда + голод + полиурия + слабость. Но нет гипергликемии.

**Хлебная единица** – относительная единица системы замены продуктов для учета больным потреблением больным СД углеводов: 1 хлебная единица (ХЕ) равна 10-12 г углеводов.

**Гликемия** – содержание глюкозы в крови (сыворотке крови).

Гликолизированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub>. В норме = 4-6%. Показатели ниже 6,5% соответствуют «идеальной» компенсации диабета

**Первичная резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам** - состояние, когда в течение первого месяца от начала приема сахароснижающих препаратов не наблюдается эффекта от лечения, несмотря на увеличение дозы до максимальной. В этом случае требуется применение препаратов инсулина, поскольку оставшиеся бета-клетки поджелудочной железы больного не продуцируют достаточного количества инсулина при стимуляции ПСП.

**Вторичная резистентность к пероральным сахароснижающим препаратам** - возникает у определенного числа больных ИНЗСД через несколько лет от начала лечения. Это происходит в результате продолжения нарушения функции бета-клеток поджелудочной железы. Необходимо предупредить больных о возможности такого осложнения.

**Аллергию к инсулину и липоатрофию** могут вызывать:

-примеси к инсулину,

-сам инсулин,

-консерванты: фенол, крезол, метилгидроксибензоат.

При небольшом количестве антител к инсулину действие его немного пролонгируется, но действие сохраняется.

**Инсулиновые шприцы и шприц-ручки.**

Предпочтительнее пластиковые, а не стеклянные, т.к. в стеклянных "мертвое" пространство больше, что приводит к уменьшению точности дозирования препарата и потерям инсулина. В инсулиновых шприц-ручках (например, НовоПен, BD-Pen, OptiPen, Кристалл) применяются специальные картриджи, заправленные инсулином, так что не требуется каждый раз набирать или смешивать инсулин. Шприц-ручки используются для введения коротких, средних и смешанных инсулинов. В современных шприцах и шприц-ручках иглы настолько тонки (0,3-0,4 мм) и коротки (8-12 мм), что вызывают незначительные болезненные ощущения при инъекции.

## **2. Этиология сахарного диабета – фактически неизвестна**

### **3. Патогенез сахарного диабета.**

Обсуждают аутоиммунный механизм развития СД, наследственный и вирусный. Согласно бигормональной концепции (R.H.Unger, L.Orei, 1975) «СД – это не только дефицит инсулина, но и избыток глюкагона. Развитие СД может вызвать аллоксан, спровоцировать беременность; дефицит инсулина усугубляют голодание, стресс, гипоксия, травмы, инфекционные болезни.

Базальный уровень инсулина в плазме = 0,16 нг/мл. При СД 1-го типа инсулин, фактически, не вырабатывается и отсутствует в крови. Это диабет молодых (до 30-и лет), диабет «тощих» - 15% случаев СД. При СД 2-го типа инсулина либо недостаточно вырабатывается, либо недостаточен его эффект (инсулин или его рецепторы заблокированы). Это диабет «пожилых», тучных – 85% случаев СД.

При СД может иметь место ситуация, когда инсулина много, но он неэффективен. Возникает гиперинсулинизм. Он, в свою очередь, вызывает:

- чувство голода, гиперфагию, ожирение;
- увеличение реабсорбции воды, натрия,
- гиперволемию, АГ;
- активацию контринсулярных гормонов.

### **4. Клиника СД:**

Термин «сахарный диабет» diabetes mellitus (греч. mellitus мёд; diabaino идти насквозь) отражает возможность появления у этих больных «медовой» мочи, т. е. глюкозы (сахара) в моче. Русское название болезни «мочеизнурение» отражает основные клинические проявления болезни: полидипсия, полиурия, астения.

СД может протекать латентно (скрыто), субклинически, как явный и тяжело. Диабет вызывает функциональную парасимпатическую, а затем и симпатическую (по ночам) денервацию.

#### **Субъективные симптомы:**

- полидипсия (жажда),
- полиурия (мочеизнурение),
- астения (слабость) + зуд промежности + гнойничковые поражения кожи.

#### **Объективные признаки (в развёрнутой стадии):**

- гиперстенурия: удельный вес мочи >1030,
- глюкозурия; почечный порог глюкозы = 8,5 - 10 ммоль/л);
- признаки поражения ПЖ, печени,
- запах ацетона изо рта (при тяжелом течении-сухость, расчесы и гнойничковые поражения кожи,
- гиперемия лица,
- клиника гипергликемической комы.

### **5. Лабораторные признаки СД:**

- глюкоза крови > 5,5 ммоль/л; сыворотки > 6,38 ммоль/л,
- снижение толерантности к глюкозе в тесте с глюкозой,

-уровень гликолизированного гемоглобина при СД увеличивается с 5-6% до 12-15%,

-в 80% случаев при СД 1-го типа выявляются антитела к цитоплазме или мембранам  $\beta$ -клеток (разрешающий компонент – вирусы Коксаки, краснухи, паротита).

**Способы определения гликемии:** лабораторный (в т.ч. для получения профиля гликемии во времени), портативный «глюкометр» (возможность забора крови из пальца и получения немедленного результата), тест-полоски для получения срочного результата.

**6. Осложнения СД:** кома, нефропатия, ретинопатия, ангиопатия сосудов нижних конечностей с развитием гангрены (некроза) стоп.

**Гипергликемическая кома –кетоацидотическая.**

**Стадии:**

**-прекома:**

- ацидоз ( $H^+$ ) –  $pH < 7,45$ ,

-концентрация ацетоновых тел в крови  $> 0,2$  ммоль/л (300-400 мг/л),

- глюкоза крови  $> 16,5$  ммоль/л, обезвоживание тканей,

-спутанность сознания,

-ослабление рефлексов,

-снижение АД.

**-кома:**

-олиго- и анурия,

-гипонатрий- и гипохлоремия,

-анорексия, сонливость, потеря сознания, «острый живот», вялая зрачковая реакция,

-глюкоза крови - не менее 55,5 ммоль/л.

**Гипергликемическая некетонемическая (неацидотическая) кома:**

-гипергликемия,

-гиперосмолярность плазмы,

-обезвоживание тканей.

Ацетона в моче, запаха ацетона изо рта нет. Инсулина в крови достаточно, чтобы не допустить кетоацидоза, но недостаточно для ликвидации гипергликемии.

**Гиперлактатацидемическая кома** – кома у больного СД при небольшой гипергликемии, отсутствии кетонурии, гиперкетонемии, падении  $pH$  крови.

**7. Лечение сахарного диабета.**

**Характер лечения** – заместительная ФТ.

**Цели лечения:** устранение симптомов диабета, предотвращение или отсрочка развития поздних осложнений, улучшение качества жизни больных.

**Принципы лечения СД:**

1) диета №9;

2) сахароснижающие ЛС: инсулины, производные сульфонилмочевин, бигуаниды, ингибиторы альфа-гликозидазы, производные тиазолидиндиона.

#### **Лечение гипергликемической кетоацидотической комы:**

простой инсулин 100 в/в+100 ЕД п/к, затем через 2-3 часа – до 1000 ЕД/сут.

Режим дозирования инсулина: 7 ЕД/час, далее – 3 ЕД/час; жидкость: 0,85% NaCl, затем –0,45% - за 20 минут ввести 500мл, затем 2 литра за 90 минут, затем 2 литра за 120 минут. Вводят соду, но осторожно из-за опасности развития гиперкалиемии. **Снижать глюкозу крови не ниже 11 ммоль/л со скоростью 4-5 ммоль/час!**

Кетоз – показание к немедленному возобновлению лечения инсулином.

**Гипергликемическая некетонемическая (гиперосмолярная) кома.**

#### **Критерии:**

- глюкоза крови не менее 55 ммоль/л (до >300 ммоль/л);
- гиперосмолярность плазмы, гипернатриемия;
- дегидратация тканей;
- увеличение мочевины в крови;
- отсутствие ацетонурии.

#### **Лечение гиперосмолярной комы.**

Больные крайне чувствительны к инсулину! Вводят сначала гипотонический 0,45% раствор NaCl - до 8-12 (до 20) л/сут, из них 2-3 литра – в течение первых 1-2-х часов. Инсулин в малых дозах вводится только после введения жидкости, а уровень глюкозы не снижают ниже 11 ммоль/л.

Количество вводимой жидкости =  
 $0,25 \times \text{общую воду организма(кг)} + \text{потери с мочой.}$   
 90- (возраст, лет  $\times$  3), мл/кг сут):

#### **Синдром гипогликемии.**

##### **Субъективные симптомы:**

- потливость, слабость, чувство голода, тремор, сердцебиение.

##### **Объективные симптомы:**

- гипергидроз кожи, её холодность;
- широкие зрачки.

Если гипогликемическая кома длится несколько часов, то могут наступить необратимые изменения головного мозга. Если гипогликемия развилась в результате большого выброса КХА, то возникают парезы, судороги, зрительные и слуховые галлюцинации, кома; тонус мышц повышен.

**Причины гипогликемии** - передозировка сахароснижающих ЛС, или быстрое снижение глюкозы в крови. Другие причины: гиперинсулинизм (инсулинпродуцирующая аденома), демпинг-синдром, гипогликемия у детей, рожденных от матерей больных СД. Около 4% больных СД до 50 лет умирают от гипогликемической комы.

#### **Лабораторные признаки:**

глюкоза крови  $<3,5$  ммоль/л.

**Лечение:** введение глюкозы (дача сладкого).

**Гипогликемическая кома** – возникает при уровне глюкозы крови  $< 2,8$  ммоль/л ( $<8-9$  ммоль/л у больных СД). Развивается внезапно. Провоцируют кому физическая перегрузка, рвота, понос, интеркуррентные болезни, голод.

Клиника: г/б, дрожь, чувство голода, онемение языка, судороги, потеря сознания.

**Лечение гипогликемии:** сладкий чай, ввести в/в 5% глюкозу 20-50 мл, п/к адреналин, глюкагон. Воды вводится не более 10% от массы тела (на 500-700 мл меньше, чем выделяется мочи). Иначе – отёк мозга!

## 8. Характеристика препаратов.

### Инсулиноterapia.

**Различают инсулины:** короткого действия –2-4 р/сут, среднего - 2 р/сут, длительного (с цинком и др.) –1-2 р/сут; смешанные; шприц-ручки (NOVO-NORDISK).

**Инсулины короткого действия** (начало эффекта = 15-20 мин, пик = 1,5 –2 часа, длит. + 4-6 часов):

- инсулин кристаллический (простой);
- суинсулин;
- моносунсулин (монопиковый);
- актрапид – близок к суинсулину;
- актрапид МС;
- инсулрап (говяжий ГИ);
- хумалог (ЧИ) –инсулин сверхкороткого действия;
- инсулин-антрапид (СИ) и др.

**Инсулины средней продолжительности** (начало действия 1,5 –2 часа; пик –3-12, длит. –8-12 часов):

- суспензия цинк-инсулина аморфного (только п/к);
- суспензия цинк-инсулина;
- суспензия инсулина-лонг;
- семилонг (монопиковый);
- инсулин-семиленте (СИ);
- инсулин-ленте (СИ+ГИ);
- монотард (СИ);
- инсулонг (ГИ);
- хумулин (ЧИ) и др.

**Инсулины продолжительного действия** (начало эффекта =4-8 часов, пик = 8-18, длит. = 20-30 часов):

- инсулин-ультраленте (ГИ);
- инсулин-ультраленте МС
- хумулин-ультралонг (ЧИ);
- ультраленте-илетин (ЧИ);
- инсулин-ультратард НМ (ЧИ).

При уровне глюкозы крови  $< 16,5$  ммоль/л (3 г/л) назначается в среднем 20 ЕД инсулина (2/3 утром и 1/3 вечером), при глюкозе =11-16,5 ммоль/л – 10 ЕД. Нейтральный инсулин назначают за 45 мин. до еды 2-3 раза в день.

При наличии глюкозурии дозу инсулина рассчитывают : 1 грамм глюкозы = 4 ЕД инсулина. При в/в введении хорошо набирать в шприц немного крови, тогда инсулин не связывается со стеклом и пластиком инфузионной системы.

Если препарат инсулина действует более 24 часов, то возникает проблема гипогликемии по утрам.

### **Синтетические антидиабетические средства.**

**Производные сульфонилмочевины (сульфаниламиды)** (их эффект определяется способностью стимулировать бета-клетки):

**I-го поколения:** диабинез =хлорпропамид, букарбан, хлоцикламид, бутаамид.

Их эффективные дозы = 1-2 г/сутки!

**II-го поколения:** глибенкламид =манинил, гликвидон =глюренорм, гликлазид =предиан =диабетон, глизоксепид =продиабан, глимепирид амарил.

Их эффективные дозы = 1-80 мг/сутки: глимепирид (с 1998 года) = 1-2мг, манинил = 5 мг, диабетон = 80 мг.

**Бигуаниды** – производные гуанидина: средства уменьшающие всасывание углеводов в кишечнике и увеличивающие утилизацию глюкозы периферическими тканями в присутствии инсулина; угнетают глюконеогенез в печени (образование глюкозы из неуглеводных источников); тормозят инактивацию инсулина; увеличивают катаболизм жиров, но не повышают аппетит; снижают в крови уровни холестерина, триглицеридов, жирных кислот; могут вызвать молочнокислый ацидоз.

Бигуаниды тоже требуют инсулина, но гипогликемии не вызывают.

**Фенформин** (диботин)- применяется редко из-за опасности возникновения лактоацидоза; бутилбигуанид =**буформин**=**адебит**= глибутид=силубин-ретард; диметилбигуанид =**метформин** =глюкофаг= глиформин=сиофор. Метформину отдается предпочтение при болезнях печени, т. к. он выводится почками.

**Ингибиторы  $\alpha$  глюкозидаз:** **акарбоза** =глюкобай (50 и 100 мг), **репаглинид** =ново-норм, **миглитол** – вызывают блокаду всасывания и образования моносахаров. Используются для лечения постпрандиальной гипергликемии (чрезмерной гипергликемии после приема пищи). Начало действия развивается через 5 – 10 мин (можно принимать перед едой). Максимум концентрации достигается через 40 мин. – 1 ч., что способствует регуляции постпрандиальной гликемии. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч.

**Производные тиазолидиндиона:** **цитглитазон, пиоглитазон, энглитазон, троглитазон** – сенситайзеры инсулина (повышают чувствительность тканей к инсулину). Изучены плохо. В РФ наиболее известен **пиог-**

**литазон** =актое - табл. 15, 30, 45мг). Показан больным с небольшим стажем СД 2, т.е. с сохраненной секрецией инсулина.

#### **6. Литература.**

1. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии/И.Б.Михайлов: Руководство для врачей.-СПб: Изд-во «Фолиант»,2001.-736с.

2. Руководство по клинической эндокринологии/Под ред. В.Г.Баранова.-Л.:Медицина, 1977.-664с.

3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) вып. VI /Под ред. А.Г.Чучалина.-М., 2005.-928с.

4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и ее коррекции на сердечно-сосудистый прогноз/М.В.Шестакова//Болезни сердца и сосудов, 2006,№2.-С.4-7.

5. Шестакова М.В.  $\beta$ -блокаторы при сахарном диабете: взгляд эндокринолога/М.В.Шестакова//Болезни сердца и сосудов,2006,№2.-С.7-12.

6. Бурбелло А.Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача/А.Т.Бурбелло, А.В.Шабров, П.П.Денисенко.-СПб.:«Издательский Дом «Нева»; М.:Издательство «Олма-Пресс», 2002.-799с.

7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб./Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003.-640с.

8. Аметов А.С. Стратегии в области сахарного диабета: начало новой эры/А.С.Аметов//РМЖ,1998.-Т.6,№12.-С.752-756.

9. Чазова И.Е. Основные результаты программы АП-РЕЛЬ/И.Е.Чазова, В.Б.Мычка, Ю.Н.Беленков//Consilium medicum,2005,№2. Приложение.-С.18-22.

10. Сусеков А.В. Статины при лечении сахарного диабета типа 2/А.В.Сусеков// Consilium medicum,2004.-Т.6,№5.-С.299-303.

## 16. Гипертиреоз (тиреотоксикоз) и гипотиреоз

### 1. Понятия.

**Щитовидная железа** (её фолликулы) продуцирует из тирозина два тиреоидных гормона: тироксин и трийодтиронин. Они стимулируют энергообмен, синтез белка, рост и дифференцировку тканей. Тиреоидные гормоны образуются не как свободные единицы, а как часть молекулы тиреоглобулина (ТГ) с ММ = 660 кДа. ТГ гидролизуется, поступает в кровь, где на 87-99% связывается с тироксин-связывающим глобулином, преальбумином и альбумином. В крови присутствуют только тысячные доли свободных Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>. Соотношение Т<sub>4</sub> : Т<sub>3</sub> = 9 : 1. Активность Т<sub>4</sub> : Т<sub>3</sub> = 50 : 50. 1/3 часть Т<sub>3</sub> превращается путем дейодизации в Т<sub>4</sub>.

**Тиреотоксикоз** – синдром гипертиреоза - болезнь, обусловленная гиперпродукцией щитовидной железой тиреоидных гормонов. Синонимы: базедова болезнь (Карл Базедов), болезнь Гревса, Перри, Флаяни, диффузный токсический зоб (ДТЗ).

**Диффузно-токсический зоб (ДТЗ)** - органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой.

**Тиреотоксический криз** - состояние резкого утяжеления тиреотоксикоза.

**Микседема** – распространенный слизистый отек различных органов вследствие накопления в межклеточной среде мукополисахаридов, повышающих гидрофильность тканей. Термин используется как синоним тяжело протекающего приобретенного гипотиреоза.

**Facies mixoedemica** – лицо больного микседемой – одутловатое, малоподвижное лицо.

**Кретинизм** – врожденная олигофрения (слабоумие), сопровождающаяся отставанием физического развития и обезображиванием внешнего вида больного – синдром тяжелого врожденного гипотиреоза. Минимальные диагностические признаки: олигофрения, опухшее лицо, бледно-серый-глинистый (лат. creta – белая глина) цвет кожи; возможны глухонмота, седловидный нос, узловатый зоб.

**«Тиреоидный гормон»** - это Т<sub>3</sub> -трийодтиронин и Т<sub>4</sub>-тетрайодтиронин (тироксин). Т<sub>4</sub> - в 5 раз менее активен, чем его предшественник Т<sub>3</sub>.

В щитовидной железе тиреоидный гормон находится в связи с ТГ (тиреоглобулином), в крови - с ТСГ. Концентрация ТСГ увеличивается под влиянием эстрогенов, нейролептиков, дифенина, салицилатов, при беременности; уменьшается под влиянием КС, андрогенов, стероидных анаболических препаратов, при нефротическом синдроме.

В периферических тканях 85% Т<sub>4</sub> превращается в Т<sub>3</sub>. Дальнейшее дейодирование Т<sub>3</sub> в печени вызывает утрату его активности. Тироксин вызывает максимальный эффект через 10 дней, длительность его действия =

2-3 недели,  $T_{1/2} = 7$  дней. К тироксину может быть пристрастие. Больные это скрывают!

**Биосинтез тиреоидных гормонов состоит из этапов:**

- 1) захват ионизированного йода щитовидной железой;
- 2) окисление его тиреоидной пероксидазой до элементарного йода;
- 3) элементарный йод йодирует тирозиновые остатки тиреоглобулина с образованием МИТ (монойодтирозина) и ДИТ (дийодтирозина). Этот процесс называют органификацией йода;
- 4) внутри молекулы тиреоглобулина путём взаимодействия двух молекул МИТ образуется тироксин ( $T_4$ ), а взаимодействия одной молекулы МИТ и одной молекулы ДИТ – трийодтиронин ( $T_3$ ). Эти гормоны содержат 65% и 59% йода соответственно.

5) тиреоидные гормоны (ТГ) высвобождаются из связи с тиреоглобулином; при этом  $T_4$  (тироксина) освобождается в 5 раз больше, чем трийодтиронина. Основное количество трийодтиронина образуется позже на периферии в результате биотрансформации тироксина. Более 90-95% всего органического йода крови находится в составе тироксина.

**ТТГ** – тиреотропный гормон (передней доли гипофиза) – гликопротеид с ММ = 26-30 кДа. Концентрация данного гормона в крови в норме = 0,24-2,9 мкМЕ/мл (ИФ-метод). Контролирует синтез и секрецию щитовидной железой  $T_3$  и  $T_4$ .

**ТСГ** – тирео(тироксин)связывающий глобулин сыворотки крови; вместе с **ТСПА** – тиреосвязывающим преальбумином контролирует уровень свободных (активных) тиреоидных гормонов в крови, преимущественно тироксина –  $T_4$ .

**$T_4$  у взрослых** в крови в норме: общий – = 65- 155 (160) нмоль/л; свободный = 10-25 (30) пмоль/л;

**$T_3$  у взрослых** в крови в норме: общий = 1,17- 2,18 нмоль/л (РИА метод), свободный = 4-8 пмоль/л (ИФ метод).

**Тиреоидные тиреоглобулиновые антитела** – в норме их в разведении не более 1:10.

**2. Этиология тиреотоксикоза** не изучена. Обсуждают инфекции (обострение хронического тонзиллита), психические травмы (7,5%), аутоиммунные процессы.

**3. Патогенез тиреотоксикоза-** ведущую роль отводят образованию антител к тиретропным гормонам (ТТГ). Болезнь встречается у 0,2-0,5% населения, в основном в возрасте 20-50 лет, у женщин в несколько раз чаще, чем у мужчин.

**4. Симптоматика тиреотоксикоза** определяется стимулирующим действием тиреоидных гормонов на обмен веществ, усилением процессов катаболизма:

**субъективные симптомы:**

- потеря веса при хорошем аппетите,
- потливость, чувство жара,
- сердцебиение, поносы, повышенная возбудимость, бессоница,

-уменьшение мышечной силы;

**объективные симптомы и феномены:**

-зоб,  
 -тахикардия,  
 -похудание,  
 -субфебрилитет,  
 -гипергидроз кожи,  
 -гипермобильность, суетливость,  
 -тремор рук (симптом Мари),  
 -офтальмопатия: пучеглазие (симптом Грефе), редкое мигание (симптом Штельвага), отставание верхнего века от радужки при движении глаз вниз (симптом Кохера), усиленный блеск глаз, нарушение конвергенции (симптом Мёбиуса) и др.;

**лабораторные признаки:**

-увеличение основного обмена,  
 -увеличение в крови тиреоидных гормонов:  $T_3 > 2,18$  (2,30) нмоль/л,  
 $T_4 > 150$  нмоль/л,  
 -уменьшение концентрации ТСГ до  $< 0,36$  мкмоль/л.

**Критерии диагностики тиреотоксикоза:**

-увеличение  $T_4$  и уменьшение ТТГ,  
 -увеличение щитовидной железы (ЩЖ).

**Симптоматика тиреотоксического криза:** психическое возбуждение, тахикардия (ЧСС более 150 в 1 мин), часто – мерцательная аритмия (МА), лихорадка до  $40^\circ\text{C}$  и более, тошнота, рвота, спутанность сознания, кома.

Симптоматика нарастает в течение нескольких часов или дней.

**Синдром гипотиреоза (микседемы, кретинизма):**

**субъективные симптомы:** общая слабость, сонливость, зябкость, запоры, выпадение волос, одутловатость лица;

**объективные признаки и феномены:**

-апатия, гиподинамия, снижение интеллекта, памяти, фобии (страхи) у детей,

-сухие ломкие волосы, индурационный (плотный) отек кожи и подкожной клетчатки, бледность утолщенной сухой шелушащейся кожи, ломкость ногтей, поражения эмали зубов, *facies mixoedemica* – лицо больного микседемой;

**лабораторные признаки:**

-снижение основного обмена,  
 -увеличение в крови концентрации ТСГ  $> 0,42$  мкмоль/л, ТТГ  $> 10$  мкЕД/мл,  
 -уменьшение в крови концентрации  $T_3$  до  $< 1,17$  нмоль/л,  $T_4$  до  $< 60$  нмоль/л.

**Критерии диагностики тиреотоксикоза:**

-увеличение  $T_4$  и уменьшение ТТГ;  
 -увеличение щитовидной железы;

- увеличение способности ЩЖ поглощать радиоактивный йод;
- увеличение в крови йода, связанного с белками сыворотки (СБИ), норма 270-670 нмоль/л).

**5. Принцип лечения тиреотоксикоза:** подавляй (вызывай гипотиреоз или удаляй часть ЩЖ!) и компенсируй! Лечение занимает обычно от 2-х до 6-и недель. Подавление гиперфункции ЩЖ осуществляют высокими стартовыми дозами антитиреоидных (тиреостатических) ЛС, компенсацию - тиреоидными гормонами.

**6. Лечение тиреотоксического криза:** БАБ, 1%р-р Люголя 5-10 мл в 300-800 5% глюкозы в/в. В люголевском растворе КС1 заменяют на NaCl. Дозу мерказолила увеличивают до 60 мг/сут.

**7. Лечение гипотиреоза** – заместительная терапия тиреоидными гормонами.

**8. Тиреостатические ЛС** - вещества, которые тормозят синтез, освобождение тиреоидных гормонов или периферическую конверсию  $T_4$  в  $T_3$ : тио(н)амиды, йодиды, анионные ингибиторы, ГКС.

**Тио(н)амиды** - основные средства для лечения тиреотоксикоза: метимазол (мерказолил), тиамазол (тирозол), карбимазол, пропилтиоурацил.

Карбимазол в организме почти полностью превращается в метимазол (мерказолил), поэтому их эффекты сопоставимы.

Тиоамиды назначают внутрь после еды. Они быстро всасываются и подвергаются пресистемной элиминации. Их биодоступность колеблется от 60 до 80%. Пик концентрации в сыворотке крови наблюдают через 1 час после введения. Суточную дозу чаще всего делят на 3-4 приема в день, после наступления ремиссии - 1 раз в день, через день или 1 раз в 3 дня.

**Нежелательные эффекты тионамидов:**

- макулопапулезная кожная сыпь, иногда сопровождающаяся лихорадкой;
- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия;
- уртикарная сыпь, васкулиты, артралгии, волчаночноподобные реакции, лимфаденопатия, полисерозиты;
- тошнота, рвота;
- холестатическая желтуха, гепатит, нефрит;
- зобогенный эффект.

**Механизм действия тио(н)амидов:** блокирование тиреоидной пероксидазы и угнетение превращения йода в активную (органическую) форму, торможение йодирования тиреоглобулина (с образованием моно-, ди-, три-, тетраiodтиронины). На периферии эти ЛС тормозят превращение  $T_4$  в  $T_3$ . Избыток йода ослабляет действие этих препаратов.

**Йодиды:** йодид калия, раствор Люголя.

Йодид калия в больших дозах (60 мг через 8 часов) - тормозит окисление и органификацию йода, высвобождение тиреоидных гормонов (предположительно за счет подавления протеолиза тиреоглобулина), уменьшает васкуляризацию щитовидной железы. Эффект - через 1-2 дня, максимальный - к 10-14 дню, далее возникает адаптация щитовидной железы к йоду.

Щитовидная железа через несколько недель перенасыщается йодидами и перестает реагировать на них. Вместе с тем, отмена йодидов может привести к резкому обострению тиреотоксикоза.

**Побочные эффекты йодидов** многочисленны и серьезны: йодизм, гипертиреоз у эутиреоидных больных, лихорадка, возникновение зоба у плода, и др.

**Анионные ингибиторы захвата ионизированной формы йода** щитовидной железой: калия перхлорат, пертехнеат, тиоцинат. В настоящее время не используются, т. к. блокируют ЩЖ слишком на длительное время и мешают дальнейшей диагностике и терапии.

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** вызывают торможение секреции ТГ в кровь и конверсию Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>.

Кроме того, для лечения гипертиреоза используют ЛС, ингибирующие эффекты на периферические органы и ткани БАБ, АК (верапамил), а также деструкцию (разрушение) фолликулярных клеток щитовидной железы радиоактивным йодом или оперативное удаление части ЩЖ (оставляют 2-3 г ткани ЩЖ).

**Бета-адреноблокаторы (БАБ)** тормозят адренергические эффекты ТГ и конверсию Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>, снижают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам.

**Показания к хирургическому лечению:** объём щитовидной железы  $\geq 45$  мл, непереносимость тиреостатиков, рецидив, наличие пальпируемого узла в щитовидной железе.

**Лечение радиоактивным йодом** - это метод у больных с послеоперационным рецидивом, у пожилых и при наличии сопутствующей тяжелой патологии. Метод безопасен и высокоэффективен.

**Синтетические тиреоидные гормоны:** L-тироксин, тиреокомб, тироксин.

Тиреокомб включает в себя Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в соотношении 7:1+КJ, тиреотом - Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в соотношении 3:1.

## 9. Литература:

1. Михайлов И.Б. Основы рациональной фармакотерапии: Учебн. пособие по клинической фармакологии / И.Б.Михайлов.— СПб.:«Фолиант»,2000.—480с.

2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), вып. VI /Под ред. А.Г. Чучалина.-М.,2005.-928с.

3. Руководство по клинической эндокринологии /Под ред. В.Г. Баранова.-Л.:Медицина,1977.-664с.

4. Бурбелло А.Т. Современные лекарственные средства:Клинико-фармакологический справочник практического врача/А.Т.Бурбелло, А.В.Шабров, П.П.Денисенко.-СПб.:«Издательский Дом «Нева»; М.:Издательство «Олма-Пресс», 2002.-799с.

5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб./Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003.-640с.

6. Федюкович Н.И. Внутренние болезни: Учебное пособие/Н.И.Федюкович.-Ростов н/Д: «Феникс»,2001.-576с.

7. Терапия с курсом первичной медико-санитарной помощи.–Под ред.Б.В.Кабарухина/Э.В.Смолева, Ю.Е.Шутов, В.М.Савенков, Л.Л.Фоменко, Л.Г.Ярмашева, Е.Л.Аподиакос.-Ростов-н/Д: «Феникс»,2003.-544с.

## 17. Ревматизм

### 1. Понятия.

**Ревматизм** rheumatismus (греч. rheuma, -atos - истечение): **первоначально** (Гален)– термин для обозначения болезней, протекающих с “разливающимися”, “летучими” болями в суставах, мышцах и фиброзных тканях; **современное определение:** системное или локальное воспалительное заболевание соединительной ткани, с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся в связи с острой инфекцией ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А), у предрасположенных лиц, главным образом у детей и подростков. Различают острую и хронические формы ревматизма.

**Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ)** – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно–сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом, молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

**Ревматическая хорея** - мышечная слабость, сочетающаяся с повышенной двигательной активностью и гиперкинезами (не координированными беспорядочными движениями).

**Ревматология** – наука и практическая дисциплина, включающая в себя разнообразные по происхождению заболевания преимущественно системного характера, протекающие со стойким суставным синдромом. **Порок сердца** vitium cordis (лат. vitium изъян, физический порок; ошибка; лат. cor - сердце) – стойкое повреждение сердца: его клапанного аппарата, стенок, а также повреждения и аномалии отхождения от сердца магистральных сосудов. **Порок сердца** – врождённый или приобретённый дефект стандартной архитектоники сердца и/или нарушение строения, расположения, а также взаимосвязи его магистральных сосудов, приводящие с нарастающей вероятностью к расстройствам внутрисердечной и вследствие этого, как правило, и системной гемодинамики.

### 2. Этиология и патогенез ревматизма.

**Ревматизм** - системная аллергическая реакция гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, где в качестве антигена выступает  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, преимущественно М-серотипа 1. Этот тип стрептококка вызывает также фарингит, тонзиллит, которые нередко протекают хронически и вызывают сенсibilизацию организма. Полагают, что этот тип стрептококка образует L-формы, которые персистируют (долго удерживаются) в организме, вызывая как ОРЛ (атаку), так и рецидивы ревматизма. Косвенным подтверждением роли стрептококко-

вой инфекции при ревматизме считают факт обнаружения у преобладающего большинства больных ревматизмом различных противострептококковых антител: АСЛ-0, АСГ, АСК (антистрептокиназа), антидезоксирибонуклеаза В (в высоких титрах!). Ревматизмом заболевают чаще всего молодые люди из числа закрытых коллективов: школы (7-15 лет), воинские части в первые месяцы их формирования (20% случаев ревматизма). Отсутствие ревматизма у детей раннего возраста (до 4-5 лет) позволяет считать, что для его развития необходимо повторное воздействие стрептококка – сенсбилизация.

Полагают, что существует генетическая предрасположенность (слабость) к ревматизму в семьях, где болен один из родителей и среди лиц с группами крови А (II) и В(III). Установлено (Н.Ю. Горячева, 1986), что среди больных ревматизмом русской национальности преобладают лица с лимфоцитарными аг HLA-A11, В35, DR5, DR7; с клапанными поражениями – HLA-A3; при поражении аортального клапана – HLA-B15.

Аутоиммунный генез ревматизма сейчас отвергается многими исследователями. Роль возможных других инфекционных возбудителей, ассоциированных со стрептококками, изучается.

В начале острой ревматической атаки иммунный ответ протекает с явлениями ГНТ: активация комплемента, хемотаксиса, макрофагов, выброс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), возникает мукоидное и фибриноидное набухание; в периваскулярной строме формируются “цветущие” гранулемы (узелки). Реакция ГНТ сменяется реакцией ГЗТ: ревматические гранулемы “увядают” и развивается склероз сосудов, соединительной ткани, окружающей сосуда, в том числе в сердце и в суставах.

### **3. Классификация ревматизма:**

Ревматизм в активной фазе:

- ревматический артрит и полиартрит,
- ревматическая хорея,
- ревматизм с вовлечением сердца: первичный ревмокардит, возвратный ревмокардит без порока сердца, возвратный ревмокардит на фоне порока сердца.

Ревматизм в неактивной фазе.

### **4. Клиника ревматизма.**

Критерии Киселя-Джонса для диагностики ОРЛ:

- большие:** кардит, полиартрит, хорея, кольцевидная эритема, подкожные ревматические узелки;
- малые:** клинические: артралгия, лихорадка;
- лабораторные:** повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С- реактивного белка, данные, повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител (АСЛ-О; анти-ДНК-аза В); инструментальные: митральная или аортальная регургитация на эхокардиограмме, удлинение интервала PR на ЭКГ.

### **5. Профилактика ревматизма:**

**Неспецифическая (первичная):** закаливание: физкультура, спорт, гигиена; своевременное лечение ангин и других стрептококковых инфекций.

**Специфическая (вторичная):** угрожаемым по ревматизму и перенесшим острую ревматическую атаку – регулярное введение бензатин бензилпенициллина (бициллина) в дозе 2,4 млн. ЕД в/м каждые 3 недели. При аллергии к пенициллину – эритромицин, цефалоспорины. Беременным при необходимости бициллин вводят после 8-10 недель беременности и до родов. Начаты клинические испытания рекомбинантной вакцины против БГСА.

**6. Лечение ОРЛ:** сочетание противовоспалительной терапии с антибиотиками. Противовоспалительная терапия: глюкокортикостероиды – преднизолон или метилпреднизолон (0,6–0,8 мг/кг/день) - 10–14 дней, реже дольше. Лечение ОРЛ проводится в условиях стационара.

Широкое применение нашли хирургические методы лечения пороков сердца. Они существенно улучшают качество жизни больных и снимают многие проблемы по лечению сердечной недостаточности.

### **7. Профилактика ОРЛ и ее рецидивов:**

**первичная:** своевременная диагностика и адекватная терапия активной БГСА–инфекции глотки (ангина, фарингит): β-лактамы антибиотики, макролиды (у больных с непереносимостью b-лактамов);

**вторичная:** предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ: регулярное введение бензатин–пенициллина в дозе 2,4 млн. ЕД в/м каждые 3 недели.

Бициллин–5 на сегодняшний день не считается оптимальной формой для проведения вторичной профилактики ОРЛ, поскольку не соответствует фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам. Начаты клинические испытания рекомбинантной вакцины против БГСА.

### **8. Литература:**

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей /В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов, Л.И. Алексеева и др./Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова.– М.:Литтерра,2003.-507с.

2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б.Белоусова, В.В.Яснецова. Вып. VII.-М.:»Эхо», 2006.-1000с.

3. Насонова В.А. Клиническая ревматология: Рук-во для врачей/В.А.Насонова, М.Г.Астапенко.–М.:Медицина,1989.–592с.

4. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб./Под ред. В.Г.Кукеса, А.К.Стародубцева.-М.:ГЭОТАР-МЕД, 2003.-640с.

## 18. Ревматические болезни

### 1. Понятия.

**Ревматические болезни** (диффузные болезни соединительной ткани) – термин, объединяющий большую группу разнообразных по происхождению болезней системного, реже локального характера, протекающих со стойким или преходящим суставным синдромом; -ревматические болезни – это болезни суставов и околосуставных тканей, в которых, как и при ревматизме, в основном, поражается соединительная ткань: плотная (дерма, сухожилия, хрящ, кость) и специальная (синовиальные и серозные оболочки, эпителий, базальные мембраны сосудов).

**Диффузные ревматические болезни** – это, в первую очередь, системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит, узелковый периартериит, системные васкулиты и ряд специфических артритов (Бехтерева, Рейтера, псориазический и др.). В последние десятилетия на первый план по частоте встречаемости вышел остеоартроз (остеохондроз).

Патогенез воспалительных ревматических болезней связан с нарушением механизмов элиминации потенциально патогенных субстанций (через выделительные системы, биохимическим и иммунным путями).

**Системные васкулиты** – группа заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением стенки сосудов любого калибра.

**Дерматомиозит (ДМ)** - диффузное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры и кожи с вовлечением в процесс внутренних органов. Если кожа не поражена, используется термин «полимиозит».

**Артроз** - собирательное название поражений суставов дегенеративного характера.

**Артрит** – острое или хроническое воспалительно-дегенеративное поражение сустава.

**Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева)** – системное заболевание, характеризующиеся хроническим воспалительным поражением суставов позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения и околопозвоночных тканей с анкилозированием межпозвоночных суставов с постепенным развитием неподвижности позвоночника.

**Концепция «патогенетической (базисной) терапии»** (сформировалась более 10 лет назад) – использование разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, способных в большей или меньшей степени и за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

### 2. Ревматоидный (поли)артрит –РА- (poly)arthrits rheumatoidea

-хронически протекающее системное поражение соединительной ткани преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу

эрозивно-деструктивного полиартрита; полиартикулярный симметричный синовииит.

**Этиология РА неизвестна**, но предполагают связь РА с вирусом Энштейна-Барр (80%), микобактериями, цитомегаловирусом, вирусами краснухи, герпеса, парвовируса В19 и др.

**Патогенез РА.** Сущность РА – усиление катаболизма хряща (сущность ОА – нарушение его синтеза). Сегодня известны только отдельные звенья патогенеза РА. Полагают, что этиологический фактор в генетически предрасположенном организме человека вызывает дисбаланс функций Т- и В-лимфоцитов: возникает дефицит Т-лимфоцитов, а В-лимфоциты осуществляют неконтролируемый синтез IgG, которые вступают в реакцию с аг этиологического фактора, оседают на синовиальных оболочках. Плазматические клетки оболочек воспринимают IgG как чужеродные и вырабатывают к Fc-фрагменту Ig антитела – **ревматоидные факторы (РФ)** классов IgG и IgM, которые соединяются с Ig и образуют ИК. Эти ИК провоцируют выделение из лимфоцитов лимфокинов, активацию системы свертывания крови, хемотаксис, освобождение медиаторов воспаления и развитие суставных и внесуставных проявлений болезни.

#### **Клиника РА:**

**-суставной синдром:** боли, скованность, припухание, у 87% больных вначале поражаются мелкие суставы рук и ног. Процесс носит симметричный характер, может прерываться ремиссиями, но не останавливается полностью. Через 5-6 лет деформируются пальцы (“пуговичные петли”), а затем типичная ластообразная девиация кистей, пальцы приобретают форму “лебединой шеи”. Через 8-10 лет больной становится полным инвалидом.

**-поражения глаз, сердца, легких, почек, нервной системы, сосудов; анемия; дегенеративные процессы в коже; лимфаденопатия (25-30% больных).**

**-СОЭ = 60-80 мм/час, РФ+,** высокие титры  $\alpha_2$ -глобулинов,  $\gamma$ -глобулинов, IgA, IgG. В синовиальной жидкости белка > 40-60 г/л, глюкозы < 2,0 ммоль/л.

#### **Варианты РА:**

**-синдром Фелти (1924):** артрит + спленомегалия + лейеопения;  
**-синдром Стилла (дети и взрослые):** артрит + миокардит + спленомегалия + лимфаденопатия + кожная сыпь + лихорадка); входит в понятие “ювенильный (ревматоидный)артрит” (ЮРА).

**РА у детей – ЮРА** – начинается чаще у девочек до 6 лет часто остро с лихорадкой, выраженным полиартритом, висцеритами, часто с поражением глаз, с сыпями на коже и т.д., но с более благоприятным исходом.

#### **Принципы лечения:**

**-местное лечение:** УВЧ; сероводородные, радоновые ванны;  
**-ЛФК; курортное лечение:** Сочи, Пятигорск, Саки; **ортопедическое лечение; хирургическое лечение.**  
**-симптоматическое лечение:** назначение НПВП.

**-базисная терапия:** препараты хинолинового ряда (делагил, плаквенил), препараты золота, иммунодепрессоры, НПВП, низкие (< 10 мг/сут) дозы глюкокортикоидов (ГКС);

Характеристика базисной терапии:

1) **гидроксихлорохин** или **сульфасалазин** – начальные базисные препараты ;

2) **метотрексат** (ингибитор фермента дегидрофолат редуктазы, регулирующего синтез пуринов)- препарат «выбора» у пациентов с «активным» РА или имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза;

3) **соли золота, D–пеницилламин и циклоспорин А** - применяются редко из-за побочных эффектов;

4) «антицитокиновая» терапия - подавление синтеза «провоспалительных» цитокинов – ФНО– $\alpha$  и ИЛ–1: **инфликсимаб (ремикейд)** – содержит химерные моноклональные антитела (мАТ) к фактору некроза опухоли альфа (ФНО– $\alpha$ ).

5) **лефлуномид** – (ингибитор de novo синтеза пиримидиновых нуклеотидов активированных Т–лимфоцитов) - низкомолекулярное синтетическое производное изоксазола; в желудочно–кишечном тракте и плазме быстро превращается в активный метаболит малонитриламид

### **3. Системная красная волчанка (СКВ) lupus erythematosus totalis**

-системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением кожи, суставов, серозных оболочек, почек, сердца, селезенки, легких;

-системное полисиндромное заболевание соединительной ткани, развивающееся преимущественно у девушек и молодых женщин на фоне генетического дефекта иммунной системы, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам.

**Этиология СКВ** неизвестна. Предполагают связь СКВ с вирусами кори, краснухи, парагриппа, парамиксовирусами, бактериями.

**Патогенез СКВ** – иммунологический дефект с образованием аутоантигенов к собственной клеточной ДНК, усиление апоптоза и замедление процесса удаления измененных клеток.

**Клиника СКВ:** суставной синдром, лихорадка, различные кожные высыпания, повышенное выпадение волос, афтозный стоматит, астено-невротический синдром, поражение почек.

**Принципы лечения СКВ:** ГКС, иммунодепрессоры, аминохинолиновые ЛС, плазмаферез, гемосорбция.

### **4. Системная склеродермия ССД sclerodermia totalis**

-ревматическое заболевание с преимущественным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, сосудов рук и ног;

-прогрессирующий системный склероз, диффузное заболевание соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерации мелких сосудов, характеризуется утолщением и сухостью кожи, поражением суста-

вов и внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта и почек).

**Этиология и патогенез ССД** изучены слабо.

**Клиника ССД:** поражения лица (“кисетный рот”); участки атрофии кожи на лбу, щеках); поражение кистей (склеродактилия), пищевода с дисфагией, рефлюкс-эзофагитом; поражения желудка, кишечника; фиброз поджелудочной железы, миокарда; синдром Рейно. Часты поражения легких (пневмофиброз), синдром злокачественной (почечной) гипертонии, синдром Сьегрена.

Если склеродермия ограничивается кожными проявлениями, то говорят о локальной или лимитированной склеродермии.

**Принципы лечения ССД:** D-пеницилламин, антагонисты кальция, дезагреганты, антикоагулянты, гипотензивные ЛС, ГКС, аминохинолины, цитостатики.

**5. Подагра podagra** (греч. podos стопа + agra охота, силос = «нога в силке»)

– хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена мочевой кислоты и накоплением ее в организме, протекающее с повторными приступами острого артрита, воспалением суставной оболочки и околоуставных тканей и отложениями уратов в тканях.

**Этиология подагры** не известна.

**Патогенез подагры.** Развитию подагры способствует прием пищи, богатой пуринами – мясная пища. Длительный прием рибоксина, цитостатиков и салуретиков способствует развитию вторичной подагры.

**Симптоматика подагры.**

Поражение (обычно острый приступ болей) в плюснефаланговом суставе большого пальца ноги; затем вовлекаются другие суставы, вызванные отложением уратов; «подагрическая почка» с развитием почечной недостаточности.

**Принципы лечения:** урикодепрессивные ЛС: аллопуринол и др.; урикозурические препараты: пробенецид, сульфинпиразон, бензобромарон (хипурик); НПВП.

**6. Остеоартроз (ОА) или деформирующий остеоартроз osteoarthritis**

-дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, в основе которого лежит первичная дегенерация суставного хряща с последующим изменением костных суставных поверхностей, развитием краевых остеофитов, что приводит к деформации сустава и нарушению его функции;

-артроз со структурными изменениями субхондральной кости, суставного хряща и реактивным синовииитом.

**Этиология ОА** не известна.

**Патогенез ОА** связан с нарушением синтеза хрящевой ткани.

**Симптоматика ОА:** хруст суставов при движении, затем возникают боли: возникают при физической нагрузке и исчезают после отдыха. Позже появляются «стартовые боли» (в начале движения), которые затем проходят и появляются уже после нагрузки; боли при длительной статической нагрузке. Постепенно развивается атрофия окружающих сустав мышц.

**Принципы лечения ОА:** нормализация массы тела; лечебная физкультура; хондропротекторы: румалон, хондроитинсульфат; улучшение кровоснабжения: курантил, трентал, теоникол; НПВП и др.

НПВП при ОА применяются в минимальной эффективной дозе, одновременно не более одного препарата с оценкой эффективности лечения через 2–4 недели от начала приема. Оптимальны «короткоживущие» препараты: ибупрофен, диклофенак, кетопрофен. Для быстрого купирования болевого синдрома назначают калиевую соль диклофенака (Раптен рапид).

**7. Остеопороз osteoporosis** – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы в единице объема, определяемой денситометрически, и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к хрупкости костей и риску переломов;

-уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в базисной мультиклеточной единице (БМЕ) на  $\leq 2,0 - 2,5$  стандартного отклонения (SD) от нормального со снижением прочности кости не менее чем в 5 раз.

**Первичный остеопороз** - возрастные изменения костной ткани, возникающие в климактерическом периоде на фоне недостатка половых гормонов. **Вторичный остеопороз** – остеопороз при опухолях костей, костных метастазах, патологии паращитовидных желез, ревматоидном артрите, при приеме цитостатиков и глюкокортикостероидов.

## **8. Характеристика нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).**

НПВП - разнородный класс (около 20 препаратов) ЛС, вызывающих противовоспалительный, жаропонижающий, анальгезирующий, антиагрегантный, десенсибилизирующий, а также антиканцерогенный, антиатеросклеротический, антидисменорейный и некоторые другие эффекты.

К НПВП относятся производные: кислот салициловой, индолуксусной, фенилуксусной, фенилпропионовой, антраниловой, а также пиразолона, анилина, оксикамов, сульфонанилидов.

**Механизм действия НПВП:** ингибирование циклооксигеназы первого (ЦОГ-1) и второго (ЦОГ-2) типов.

ЦОГ-1 – структурный фермент клеток, регулирующий биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ): простаглицлин и тромбосан.

Арахидоновая кислота подвергается действию не только ЦОГ, но и липоксигеназ, под действием которых происходит превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены.

ЦОГ-2 –энзим, присутствующий в клетках в норме в крайне низких концентрациях; уровень его резко возрастает при воспалении; принимает участие в продукции провоспалительных ПГ: гистамина, серотонина, брадикинина; тормозит апоптоз. Экспрессия ЦОГ-2, в отличие от ЦОГ-1, подавляется глюкокортикоидами.

Ингибция ЦОГ-2 - один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития побочных эффектов.

Поэтому эффективность и токсичность “стандартных” НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Все эти данные послужили основой для создания новой группы НПВП, которые обладают всеми положительными свойствами “стандартных” НПВП, но менее токсичны. Их определяют, как специфические ингибиторы ЦОГ-2 или ЦОГ-1 сберегающие препараты.

Предполагают, что НПВП ингибируют также активацию и хемотаксис нейтрофилов и уменьшают продукцию токсических кислородных радикалов в стимулированных нейтрофилах, тормозят активность фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, таким образом ингибируют стимуляцию синтетазы оксида азота.

Некоторые НПВП значительно более эффективно подавляют боль и воспаление или, напротив, чаще вызывают токсические реакции, чем другие. Причины этого явления до конца не ясны. Различия в эффекте НПВП могут зависеть от соотношения лево- и правовращающих энантиомеров, один из которых обладают более выраженной противовоспалительной и анальгетической, а другой – токсической активностью.

**Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:** большинство известных НПВП.

**Селективные ингибиторы ЦОГ-1:** низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

**Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2:** мелоксикам, нимесулид.

**Специфические ингибиторы ЦОГ-2:** целекоксиб, рофекоксиб.

Короткоживущие (в плазме) НПВП (<6 часов):

- ацетилсалициловая кислота: 2400-6000 мг на 4-5 приёмов;
- диклофенак: 50, 75 мг 2 раза/сутки;
- ибупрофен: 400-800 мг 4 раза/сутки (максимально 3200 мг);
- кетопрофен: 75 мг 3 раза/сутки;
- флурбипрофен: 100 мг 2-3 раза/сутки;
- индометацин: 25, 50 мг 3-4 раза/сутки (максимально 200 мг);
- этодолак: 200, 300 мг 3-4 раза/сутки.

Длительноживущие (в плазме) НПВП (>6 часов):

- дифлунисал: 500-1500 мг на 2 приёма;
- пироксикам: 10, 20 мг в день однократно;
- напрксен: 250, 375, 500 мг 2 раза/сутки;
- мелоксикам: 7,5; 15 мг однократно;

-набуметон: 500 мг 2 раза/сутки (максимально 1500 мг);  
 -целекоксиб: 100-200 мг 2 раза/сутки.

Короткоживущие препараты длительно и в высокой концентрации сохраняются в зоне воспаления, например в полости сустава. Поэтому двукратный прием “короткоживущих” препаратов нередко столь же эффективен, как многократный.

### **Клиническое применение НПВП.**

Начинать лечение НПВП (особенно у больных пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и язвенным анамнезом) следует с наименее токсичных, короткоживущих препаратов.

Для достоверного вывода об эффективности или отсутствии таковой препарат следует принимать не менее 2-4 недель в оптимальной терапевтической дозе.

При невозможности прервать лечение следует максимально уменьшить среднюю суточную дозу НПВП, перейти на более безопасный препарат или артротек (комбинация диклофенака и мизопростола).

**Важнейшие побочные эффекты НПВП:** поражения ЖКТ, нарушения агрегации тромбоцитов, нарушения функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Альтернативные пути введения НПВП (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов.

НПВП – антагонисты ИАПФ и, в меньшей мере, - БАБ. В средних терапевтических дозах они оказывают отрицательное дозозависимое, обратимое на ранних этапах применения влияние на функциональное состояние миокарда, клинически не проявляющееся до 1,5 лет постоянного применения. НПВП способствуют продукции провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ ) кардиомиоцитами и, в конечном итоге, - развитию хронической сердечной недостаточности. Одной из причин повышения провоспалительных цитокинов при ХСН являются бактериальные эндотоксины, проникающие в организм через стенку кишечника. НПВП более чем на порядок повышают проницаемость кишечника у больных ревматическими болезнями (Ю.В.Муравьев, 2006; В.Д.Пасечников и др.,1997). Вызываемое НПВП снижение простаглицлина приводит к реноваскулярной вазоконстрикции и ухудшению почечного кровотока. Риск обострения застойной сердечной недостаточности (ЗСН) у лиц, принимающих НПВП, в 10 раз выше, чем у не принимающих эти препараты.

**Неселективные НПВП**, подавляя одновременно и ЦОГ-1 и ЦОГ-2, поддерживают исходный баланс простаглицлин/тромбоксан.

**Селективные НПВП** менее гастротоксичны, снижают риск развития полипов толстого кишечника, аденом простаты, болезни Альцгеймера, но на порядок увеличивают проницаемость кишечника у больных ревматическими заболеваниями (Ю.В.Муравьев,2006), увеличивают риск развития инфаркта миокарда или инсульта (исследование VIGOR: 22 страны, 301 центр, 160000 человек).

Европейское управление по контролю ЛП (ЕМЕА) сформулировало следующие методические указания по выписыванию коксибов:

-ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны всем больным ИБС или инсультом;  
-следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ЦОГ-2 больным с такими факторами риска заболеваний сердца, как гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение, также с заболеваниями периферических артерий.

### **9. Литература:**

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения /Е.Л. Насонов//РМЖ, 2002.-Т.9,№ 7-8.

2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей/Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова.– М.:Литтерра, 2003.-507с.

3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) вып. VI /Под ред. А.Г. Чучалина.- М., 2005.-928с.

4. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Рук-во для врачей.–М.:Медицина, 1989.–592с.

5. Годзенко А.А. Антицитокиновая терапия серонегативных спондилоартритов/А.А.Годзенко//Трудный пациент, 2006.-Т.4,№5.-С.35-38.

6. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза/Л.И.Алексеева//РМЖ,2003.-Т.11,№4.-С.201-205.

7. Муравьев Ю.В. Заболевания сердечно-сосудистой системы и нестероидные противовоспалительные препараты/Ю.В.Муравьев//Болезни сердца и сосудов,2006,№2.-С.52-55.

## 19. Неврозы и психозы

### 1. Понятия.

**Психические болезни** – болезни головного мозга человека, проявляющиеся расстройствами психики в форме неврозов или психозов.

**Невроз** – психогенное нарушение, вызванное действием информации; психогенные нарушения, вызванные психической травмой: неврастения, невроз навязчивых состояний, истерия и невропатия детей.

**Неврастения** - «нервная слабость» - наиболее частая форма невроза (95-97% всех неврозов), характеризующаяся «раздражительной слабостью», головной болью, бессонницей, сердцебиением, половой дисфункцией.

**Невроз навязчивых состояний** – фобический невроз: наличие страхов, сомнений при понимании их необоснованности.

**Истерия** – форма невроза, характеризующаяся стремлением во что бы то ни стало привлечь к себе внимание (в форме истерик – неожиданных переходов от рыданий к смеху, гиперкинезов), повышенной эмоциональностью, внушаемостью, склонностью к преувеличению своих страданий.

**Невропатия** – синдром «конституциональной» (врождённой) детской «нервности», возникающий до 3-х летнего возраста.

**Психопатия** - психологическое нарушение; патологический характер, выражающийся в дисгармоничности эмоционально-волевых свойств личности при относительной сохранности интеллекта.

**Психоз** (психотическое расстройство) – психическая болезнь.

Диагноз предполагает установление факта сужения, исчезновения или извращения критериев психического здоровья (ВОЗ, 1957).

**Энцефалопатия** – общее название поражений головного мозга токсического, травматического и гемодинамического характера.

**Паркинсонизм** (Джеймс Паркинсон, 1755-1824) – «дрожательный паралич»: тремор + ригидность – нарушение плавности, скорости и точности движений; следствие снижения содержания в мозгу дофамина, сдвига равновесия между дофаминергической и холинергической (АХ, Ст) системами. Связан с дегенерацией в бледном шаре, красном ядре, покрышке, чёрной субстанции, скорлупе, ретикулярной формации головного мозга (в ядрах экстрапирамидной системы) дофаминергических нейронов и/или уменьшение в них дофамина, приводящих к избытку глутамата, стимуляции холинергической системы.

Паркинсонизм, возникший из-за применения нейролептиков, блокаторов кальциевых каналов, противорвотных (метаклопрамид) и др. ЛС, называют лекарственным.

- душевная подавленность – следствие дисбаланса серотонинергической и норадренергической систем мозга. Серотонин – «медиатор хорошего настроения»,- снижает агрессивность, аппетит, импульсивные влечения, уменьшает боль, облегчает сон; норадреналин – «медиатор бодрствования, когнитивных функций».

**Бессоница *asomnia*** - нарушение сна: инсомнии, гиперсомнии, парасомнии.

**Инсомнии:** 1) **пресомния** – трудность засыпания; 2) **интрасомния** – частые пробуждения ночью, после которых человек трудно засыпает; 3) **постсомния** – чувство утренней разбитости, усталости, невыспанности.

**Гиперсомнии:** 1) сомноленция - патологическая дневная сонливость; 2) нарколепсия – беспричинное впадение в сон днём (с 10 до 12); 3) пиквикский синдром – сонливость днём у тучных людей (расплата за ночную бессонницу).

**Парасомнии** – качественные нарушения сна или неполное пробуждение:

**-двигательные** – сомнамбулизм (лунатизм, снохождение); бруксизм (скрежетание зубами), синдром сонного апноэ: центрального типа, obstructивного (храпа), смешанного;

**-психические** ночные кошмары, угрожающие сновидения.

**Расстройства памяти:** амнезии, гипермнезии, гипомнезии, парамнезии.

**Амнезии:** антероградная (амнестический синдром, синдром Корсакова); ретроградная; истерическая.

**Гипермнезия** – обострение памяти (иногда хаотичное).

**Гипомнезия** – утрата (снижение) памяти на реальные события; реальное переплетается с выдуманным.

**Психоз** – психотическое расстройство: сужение, исчезновение или извращение критериев психического здоровья (ВОЗ, 1957).

**Нейрональная система** – это определённая совокупность нейронов, связанных между собой через синапсы непосредственно или с помощью вставочных нейронов, а с внешним миром – с помощью нервных рецепторов.

**Нервный рецептор** – нервное окончание - строго определенная гистологическая структура, воспринимающая определенное раздражение: болевое, тактильное, температурное, химическое, силовое, звуковое, световое и преобразующее его в электромагнитный квант.

**Синапс** – нейрональный контакт, щель с двумя поверхностями (концами)- пре- и постсинаптической. Поверхности содержат везикулы с медиатором. **Нейромедиатор** – вещество, выходящее под влиянием стимула в синаптическую щель, где взаимодействует с клеточными рецепторами.

На роль медиаторов претендуют до 35 различных веществ, хотя доказана медиаторная роль всего 9-10 веществ. Три медиатора, норадреналин, серотонин и дофамин, называют биогенными аминами. Они – продукты декарбоксилирования аминокислот.

Одни медиаторы регулируют мембранные каналы, другие - функцию органелл и внутриклеточных ферментов.

**Важнейшие внутриклеточные ферменты:**

- МАО - моноаминоксидаза:

МАО-А инактивирующая норадреналин (НА) и серотонин (Ст);

МАО-Б – инактивирующая дофамин (ДА), фенилаэтиламин и тирамин;  
 -ФДЭ - фосфодиэстераза - инактивирует аденилатциклазу (АЦ);  
 -АХЭ - ацетилхолинэстераза - инактивирует ацетилхолин (АХ);  
 -АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; превращает АТ I в АТ II, отщепляя от АТ I две АК.

**Классические нейромедиаторы:** ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, субстанция Р, гамма –амино(окси)масляная кислота (ГАМК); тормозящие аминокислоты: глицин, таурин; возбуждающие аминокислоты (ВАК): глутамат, аспартат.

**Серотонин** – 5-гидрокситриптамин (5-НТ) - «тонизирующее вещество сыворотки» - биогенный амин (V. Erspamer, 1930 -е годы).

**В последние годы к нейромедиаторам относят также:** октопамин (тирамин), фенитиламин (фенилэтиламин), стероидные гормоны и ПГ.

В передаче импульса в синапсе принимают участие сомедиаторы (котрансмиттеры, нейромодуляторы), которые облегчают или затрудняют выделение нейротрансмиттера, повышают или понижают к нему чувствительность синаптических рецепторов: пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды - открыты в 60-ые годы (некоторые авторы относят их к истинным медиаторам); нейропептиды пресинаптических терминалей: нейрокинины А, J; нейротензин; кальцитонин-ген-родственный пептид; опиоидные пептиды:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -эндорфины, метионинэнкефалины, лейцин-энкефалины, динорфин, неодинорфин; цАМФ и цГМФ.

**Модуляторы – преобразователи, усилители эффектов медиаторов:**

- норадреналина: энкефалины, вазопрессин, нейропептид У, субстанция Р;
- дофамина: холецистокинин, нейротензин,
- ГАМК: соматостатин, холецистокинин, энкефалины, нейропептид У;
- ацетилхолина: энкефалины, субстанция Р, ВИП;
- серотонина: субстанция Р.

Для нейромодуляторов существует большое количество подтипов. Кроме того, психические процессы высоко интегрированы и «селективность» коррекции психических функций условна и возможна только до определенного уровня. Подавляя возбуждение, можно вызвать сон, нарушить праксис (действия), когнитивность (понятливость), выключить сознание.

Наличие межнейрональных связей способно обусловить феномен гетероспецифической регуляции. Так, высвобождение норадреналина может тормозиться стимуляцией рецепторов дофамина, серотонина, гистамина, ГАМК, м – холинэргических, опиатных, простагландиновых.

**Глутамат - возбуждающий медиатор**, предшественник ГАМК. Существует 3 подтипа глутаматных рц. Наибольшее значение имеет подтип NMDA (N-Метил-D-Аспартат). Это ионные рецепторы, при возбуждении которых глутаматом увеличивается вход в клетку ионов натрия и кальция.

**ГАМК** – тормозный медиатор. Глутамат превращается в ГАМК с помощью глутаматдекарбоксилазы. Этот фермент активирует вальпроаты.

**2. Причины и механизмы развития** нервных и психических болезней выяснены недостаточно. Они могут быть связаны с эндокринными болезнями, нарушениями мозгового кровообращения, тяжелыми инфекциями, длительным воздействием нейротропных ядов (алкоголь, наркотики и др.).

**3. Симптомы нервных и психических болезней:** головная боль cephalgia; головокружение vertigo; возбуждение agitatio, affectus, euphoria; депрессия depressio; дистимия или гипотимия - нарушение эмоционального состояния ≈ депрессия; гипертимия ≈ возбуждение; пертурбация ≈ потрясение; расстройства памяти.

**4. Нейротропные ЛС** - препараты, действующие на периферическую и центральную нервную систему.

**Классификация нейротропных ЛС:** 1) местноанестезирующие и местноанестезирующие; 2) психотропные; 3) влияющие на двигательные функции: противосудорожные (противоэпилептические), противопаркинсонические, миорелаксанты и, наоборот, антихолинэстеразные средства.

**Механизмы действия нейротропных средств:**

-стимулирование, либо торможение каких-то физико-химических и физиологических процессов. Конечный эффект определяется рецепторами и медиаторами, с которыми это ЛС взаимодействует.

**Психотропные средства (ПС)**

-вещества, влияющие на психические функции путем изменения процессов синтеза, высвобождения, депонирования и инактивирования нейромедиаторов в синапсах;

-вещества, оказывающие влияние на высшие мозговые функции, настроение человека: нейролептики, транквилизаторы, седативные, антидепрессанты, ноотропные препараты;

-вещества, включенные в перечень, составленный и обновляемый в соответствии с Конвенцией о психотропных веществах 1971 года и законодательством Российской Федерации (ФЗ РФ №86 «О лекарственных средствах»).

**Единой классификации ПС нет.** Существуют классификации химические, нейрофизиологические, электроэнцефалографические, фармакологические.

**Психотропные ЛС:** ноотропы, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, снотворные ЛС.

В 1976 году В.В.Закусов предложил делить их на:

**-успокаивающие или депримирующие (deprimere –подавлять, смирять) –** средства для лечения неврозов, бессоницы, психозов: седативные, транквилизаторы (или анксиолитики), снотворные; нейролептики (большие транквилизаторы (антипсихотические ЛС), наркотические анальгетики;

**-возбуждающие** - средства для лечения депрессии (антидепрессанты, дыхательные analeптики, психостимуляторы: производные фенилалкилсиднонима (сиднокарб, сиднофен), метилксантина (кофеин, эуфиллин, пен-

токсифиллин), нейрометаболические стимуляторы (ноотропы, церебропротекторы, адаптогены);

**-средства для лечения двигательных нарушений** - противосудорожные, противопаркинсонические, миорелаксанты периферического и центрального действия.

**5. Ноотропные ЛС** – средства, «поворачивающее ум», т. е. улучшающие память; – «средство, оказывающее прямое активирующее влияние на процессы обучения, память и умственную деятельность, а также повышающее устойчивость мозга к агрессивным воздействиям» (ВОЗ).

Ноотропы – ЛС, относящиеся к разным химическим группам, с разными механизмами действия. Их объединяет способность улучшения энергетического и пластического обмена в нервной системе, активация утилизации мозгом глюкозы, синтеза фосфолипидов мембран (в печени, в мышцах), синтеза макроэргов, РНК, белков. Некоторые ноотропы увеличивают содержание в мозгу серотонина! Пикамилон, ксантинола никотинат расширяют мозговые сосуды, главным образом венулы.

**Единой классификации ноотропных ЛС нет.**

По химической природе ноотропные препаратов являются производными пирролидона (рацематы); кислотами: гамма-аминомасляной (ГАМК), гамма-оксимасляной (ГОМК), гомопантотеновой (ГОПК), аминокусусной, хлорфеноксикусусной; алкалоидами барвинка; пиридоксином; триптамином; дипептидами; нейропептидами; средствами растительного происхождения.

С клинко-физиологических позиций можно выделить ноотропы прямого действия (с доминирующими мнестическими эффектами) и «нейропротекторы» с ноотропным эффектом (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 1998).

Ноотропы с доминирующим мнестическим эффектом:

1.1. Рацематы: пирацетам (ноотропил), его гомологи и аналоги (анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, нефирацетам и др.);

1.2. Холинэргические вещества:

1.2.1. Активаторы синтеза ацетилхолина и его выброса: холинхлорид, лецитин, ацетил-L-карнетин и др.);

1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов: оксотреморин и др.;

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: физостигмин, велнакрин малеат и др.;

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом действия: инстенон, салбутамин, амиридин и др.;

1.3. Нейропептиды и их аналоги: соматостатин, вазопрессин, нейропептид У, субстанция Р, ангиотензин II, холецистокинин-8, ингибиторы пропилэндопептидазы и др.;

1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глутаминовая кислота, мемантин, глицерин, Д-циклосерин и др.;

Нейропротекторы:

2.1. Активаторы метаболизма мозга: актовегин, ацетил-L-карнитин, карнитин, серин, ксантиновые производные пентоксифиллина и др.;

2.2. Церебральные вазодилататоры: инстенон, винкамин, винпоцетин, ницерголин и др.;

2.3. Антагонисты кальция: циннаризин, флунаризин и др.;

2.4. Антиоксиданты: атеровит, производные пиридоксина (пиритинол пиридитол, энербол, энцефабол) и др.;

пиритинол, мексидол и др.;

2.5. Вещества, влияющие на систему ГАМК: фенотропил, пикамилон, фенибут, натрия оксibuтират и др.;

2.6. Ингибиторы свободно радикальных реакций: деанола ацеглюмат, меклофеноксат, центрофеноксин;

2.7. Вещества из разных групп: этимизол, оротовая кислота, препараты женьшеня, Ginkgo biloba (билобил, мемоплант, ревайтл гинкго, танакан); промежуточные продукты метаболизма клетки (оротовая и янтарная кислоты); энергодающие субстраты (АТФ, рибоксин, РНК, Г-6-Ф).

### **6. Транквилизаторы \_ «успокаивающие» ЛС**

– используются для лечения неврозов и психопатий. Мощные транквилизаторы (феназепам) применяются и для лечения психозов.

#### **Классификация транквилизаторов:**

1. Диазепиновые - производные бензодиазепина: диазепам (седуксен, реланиум, сибазон, валиум); хлордiazепоксид (хлзепид, элениум, либриум); оксазепам (нозепам, тазепам); бромазепам (бромиден, лекселиум, лексотан, нормок, калмепам); **лоразепам**; медазепам (мезапам, рудотель); феназепам; тофизопам (грандаксин); гизазепам; **алпрозолам и др.**

2. Недиазепиновые - производные пропандиола: мепробамат(мепротан), скутамил; производное оксазина: триоксазин (снят с производства); производное хинуклидина: оксипидин; производное циклооктандинов: мебикар; производное дифенилметана: амизил; производные ГАМК: фенибут.

#### **Эффекты транквилизаторов:**

1-анксиолитический (антифобический) и общеуспокаивающий,

2-гипнотический,

3-миорелаксантный,

4-противосудорожный.

**Диазепиновые транквилизаторы** увеличивают активность тормозной ГАМК-ергической системы (усиливают действие ГАМК, ноотропов), угнетают адренергическую и холинергическую системы (НА, СТ). В 1993 году установлено, что они взаимодействуют с бензодиазепиновыми рецепторами в лимбической системе ГМ, в ретикулярной формации, в вестибулярном аппарате и в спинном мозге.

**Производное пиперазина** – атаракс (гидроксизин) оказывает также антихолинергическое действие (вызывает тремор, судороги при передозировке), противорвотное, антигистаминное.

**Медазепам** (рудотель) – 10 мг (табл.) из группы бензодиазепинов, но снотворное действие его невелико, поэтому его относят, как и нозепам (тазепам), мебикар, грандаксин к группе дневных транквилизаторов. Сюда же иногда включают бромкамфору (табл. 250-150 мг).

**Оксилидин** (бензоклидин) не обладает центральным миорелаксирующим действием, но вызывает ганглио и альфа-адреноблокирующее действие и, тем самым, снижает АД.

**Лоразепам** – 0,5 – 1 -2 -2,5 мг в табл. -; **диазепам** 2; 5; 10 мг/табл и р-р 1 мл = 5мг; **алпрозолам** (0,25 мг, 0,5 мг, 1-2-3 мг/табл) – типичные транквилизаторы бензодиазепиновой группы; применяются 2-3 раза/сут.

**Грандаксин, атаракс** - стимулирующие транквилизаторы.

**При лечении транквилизаторами следует:**

избегать приема алкоголя, назначения ингибиторов микросомального окисления (циметидин, изониазид, пропранолол, метопролол, вальпроаты, кетоконазол, оральные контрацептивы), ингибиторов MAO (снижают активность диазепама), теофиллина.

Транквилизаторы нельзя назначать лицам, деятельность которых требует быстрой психической и двигательной реакции. Следует учитывать, что диазепам снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом.

**Преимущественно седативное действие** оказывают: **лоразепам, феназепам** (в малых дозах = 0,75 – 1,5 мг/сут.), **элениум, амизил**.

**7. Антидепрессанты** - ЛС, снимающие чувство угнетённости, тревоги, напряжения.

**Механизмы действия и клинические эффекты антидепрессантов.**

Антидепрессанты стимулируют процесс синаптической передачи в мозге, ингибируя фермент MAO (вызывающий окислительное дезаминирование, инактивацию моноаминов (иMAO)) и блокируя обратный захват медиаторных моноаминов (ТЦА). Через серотонин-ергические структуры антидепрессанты подавляют психическое, а через норадренергические – психомоторное возбуждение.

**Описываемые фармакологические эффекты антидепрессантов – это эффекты введения начальной дозы.** Через 2-3 недели применения развиваются толерантность и побочные эффекты. В то же время, клинических эффектов следует ожидать только через 4-6 недель (12 недель), а лечение депрессий и навязчивых состояний занимает около 4-6 месяцев!

**Все антидепрессанты** через 3 недели применения приводят к уменьшению числа постсинаптических  $\beta$ -рц (хотя при однократном введении эффекта не вызывают совсем!), уменьшают выработку цАМФ.

**Трициклические антидепрессанты (ТЦА)** увеличивают плотность  $\alpha$ -рц, плотность  $\beta$ -рц в коре мозга, уменьшают чувствительность ГАМК-рц,  $\alpha$ -2, серотониновых (5HT<sub>2</sub>) рецепторов. Максимальное сродство к  $\alpha$ -1 рц имеют: амитриптилин, тразодон, доксепин; к  $\alpha$ -2 – миансерин, тразодон.

Многие антидепрессанты клинически значимо блокируют гистаминовые и мускариновые рецепторы.

**Мощное антигистаминное действие (H<sub>1</sub>)** оказывают: докседин, тримипрамин, амитриптилин. В этом отношении они не уступают димедролу.

**Слабые м-холинолитики:** тразодон, миансерин, мапротилин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, пирлиндол.

**Классификация антидепрессантов (по поколениям):**

**Первое:**

**Ингибиторы МАО:** ипрониазид, ниаламид.

**Трициклические антидепрессанты (ТЦА):** амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин.

**Второе:**

Обратимые ингибиторы МАО: пирлиндол, моклобемид.

Трициклические и др. атипичные препараты: мапротилин, миансерин.

**Третье:**

Селективные ингибиторы пресинаптического захвата:

**Серотонина (НТ):** флувоксамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон;

**Норадреналина (НА):** ребоксетин, том, пизоксетин, докседин;

**Дофамина (ДА):** номифензин, аминептин, бупропион, амантадин.

**Четвёртое:**

С увеличенной селективностью: нефазадон (5 НТ + 5 НТ<sub>2</sub>), мirtазапин (лямбда -2- ауторецепторы НА и 5 НТ + 5 НТ<sub>2</sub> + 5 НТ<sub>3</sub>).

С увеличенной шириной нейрохимического действия: милнацепран, венлафаксин, дулоксетин, мirtазапин (НА + 5 НТ).

С недостаточно ясным (неаминовым) механизмом действия: тианептин, S-аденозилметионин, апразолам, нейропептиды.

**ТЦА - ингибиторы захвата НТ, НА пресинаптической мембраной:**

-Селективные ингибиторы обратного захвата НТ – СИОЗС;

-Обратимые ингибиторы МАО-А - ОИМАО-А;

-Селективные блокаторы обратного захвата НА – СБОЗН;

-Препараты двойного действия: селективные ингибиторы обратного захвата НТ и НА - СИОЗСиН;

-Норадренергические и специфические серотонин-ергические антидепрессанты - НССА;

-Селективные стимуляторы обратного захвата серотонина – ССОЗС.

**Селективность не равнозначна силе действия.**

Антидепрессанты могут (парадокс!) непосредственно блокировать рецепторы постсинаптической мембраны и препятствовать действию на них нейромедиаторов. Многие антидепрессанты клинически значимо блокируют мускариновые и гистаминовые рц.

**Ингибиторы МАО:** МАО-А: НТ, НА; МАО- Б: ДА, тирамин, фенилэтиламин.

**Ингибиторы МАО -** блокируют пути разрушения НТ, НА, ДА.

В настоящее время употребляются редко, т. к. дают много нежелательных реакций. В частности они вызывают «сырный эффект». В сыре, а также в пиве, рислинге, хересе, печени цыплят, маринованной и копченой сельди много тирамина. Тирамин + иМАО вызывают рост АД. Томатный сок содержит много серотонина, натрия и уксусной кислоты. Его хорошо применять при депрессиях, но не в сочетании с иМАО. Ингибиторы МАО–В применяются для лечения паркинсонизма.

**Амитриптилин (ТЦА)** - применяется обычно в дозе 25-50-100 (до 300)мг/сут. 1 раз на ночь. Не рекомендуется применять более 6-8 мес и раньше, чем через 2 недели после отмены иМАО. Ослабляет действие гипотензивных и противосудорожных ЛС.

**Имипрамин (мелипрамин - ТЦА)** – драже по 25 мг. Сильнее блокирует обратный захват НА, меньше – НТ. Обладает антихолинергическим, бета-блокирующим, антидиуретическим действием, поэтому применяется при ночном недержании мочи; обладает хинидиноподобными свойствами антиаритмика подгруппы ААП IА.

**Амитриптилин, имипрамин** (кломипрамин, дезипрамин) могут связываться с опиатными рц, вызывая аналгезию.

**Амитриптилин** (доксепин, тримипрамин) оказывают антигистаминное действие, не уступающее димедролу.

**Доксепин (ТЦА)** – вызывает сильный обратный захват НА.

**Ниаламид** - производное гидразида изоникотиновой кислоты; неизбирательный и необратимый ингибитор МАО.

**Флуоксетин** – селективный блокатор обратного захвата серотонина. Период полувыведения = 1-4 суток при однократном введении и 4-16 суток после достижения равновесной концентрации.

Усиливает действие сахароснижающих ЛС.

**Сертралин** (золот) – мощный селективный ингибитор обратного захвата Ст. Он не блокирует м – холинорецепторы, рецепторы серотонина, адренорецепторы, ГАМК-ергические. У него нет седативного, кардиотоксического действия; дает минимум НЛР.

**Мапротилин** (четырёхциклический антидепрессант) обеспечивает блок захвата НА в 470 раз сильнее, чем серотонина, дезипрамин – в 380 раз, доксепин – в 15 раз, имипрамин – в 3,2 раза, амитриптилин – в 2,8 раза. Наоборот, кломипрамин и тразодон сильнее блокируют захват серотонина, чем НА (в 26 и 5 раз).

**Тианептин (коаксил)** – не вызывает сонливости; безопасен при передозировках; несовместим с антидепрессантами- ингибиторами МАО.

**8. Нейролептики** - средства для лечения психозов, усиления действия снотворных, противосудорожных ЛС, анальгетиков, наркотиков, для ослабления эффектов психостимулирующих средств, подавления икоты, рвоты, снижения пирексии, АД, эффектов гистамина. Нейролептики – ЛС, подавляющее страх, тревогу, напряжение, галлюцинации. Нейролептики (на примере аминазина) дозозависимо вызывают: седатацию (25-75 мг)-атараксию (300-600 мг)- нарколепсию (700 – 1000 мг).

### **Классификация нейролептиков (химическая).**

1. Производные фенотиазина: аминазин (хлорпромазин), флуфеназин, левомепромазин, этапиразин, метофеназат, трифтазин, тиопроперазин, перициазин, тиоридазин, пропазин, алимемазин.

2. Производные тиоксантена: хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол.

3. Производные бутирофенона: галоперидол, трифлуперидол, дроперидол и др.

4. Производные дифенилбутилпиперидина: флуспирилен, пимозид.

5. Производное индола: карбидин.

6. Производное раувольфии: резерпин.

7. Производное бензепина: клозапин.

8. Производные бензамида: сульпирид (эглонил), тиаприд.

9. Производное бензизоксазола: рисперидон (рисполепт).

Своеобразную подгруппу образуют препараты лития: оксибутират (оксибат) лития, карбонат лития.

**Механизмы действия нейролептиков** разнообразны. В целом, они – универсальные литики.

**Антипсихотический эффект** нейролептиков связывают со стереоселективной блокадой дофаминовых рецепторов  $D_{1-5}$  (особенно,  $D_2$ ) лимбической системы; седативный – с блокадой норадренергических рецепторов в ретикулярной формации. **Оланзапин**, может блокировать серотониновые 5HT, гистаминовые  $H_1$ ; альфа-адреналовые, мускариновые  $M_{1-5}$  рецепторы. **Клозапин** оказывает антихолинергическое действие, поэтому не усугубляет явлений паркинсонизма.

**Блокада М-холинорецепторов** определяет реципрокное возбуждение дофаминовых  $D_2$  рц и, тем самым, - уменьшение возможных экстрапирамидных нарушений. Блокада ДА рц в экстрапирамидной системе определяет паркинсоноподобные эффекты нейролептиков, а блокада их в гипофизе – усиление секреции пролактина и стимуляцию лактации, блокада в гипоталамусе – торможение секреции кортико- и соматотропина.

### **Фармакокинетика нейролептиков.**

Большинство нейролептиков липофильны. При приеме per os их биодоступность = 30 – 60%. Они угнетают перистальтику ЖКТ. Лучше вводить в/м. Нейролептики проникают через ГЭБ, но в мозге их концентрация значительно ниже, чем во внутренних органах, хотя и больше, чем в плазме: в 4 – 5 раз аминазин, 12- 15 раз клозапин.

Метаболизируются в печени и выводятся с мочой, частично – через кишечник. Имеют относительно небольшой период полувыведения = 10 – 40 часов, но в процессе лечения он может увеличиваться: у галоперидола – до 70 часов. Пролонгированные формы нейролептиков (флуфеназин, энантан, модитен-депо и др.) имеют  $T_{1/2}$  до 4 – 28 дней (их вводят 1 раз в 2 недели); обычные формы вводят 1 раз в сутки.

**Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) - многочисленны:**

лекарственный паркинсонизм, артериальная гипертензия, расстройства менструаций, сексуальной функции, гинекомастия, депрессия, подавление дыхательного центра, холестаза, запор, дисфункция сфинктеров мочевого пузыря, глаукома, мидриаз, нарушение аккомодации, сухость слизистых, нарушение глотания, тератогенность, агранулоцитоз, злокачественный нейролептический синдром: гипертермия+ ригидность мышц + нарушение сознания + дисфункция вегетативной нервной системы. Многие нейролептики могут вызывать задержку воды, ожирение, аменорею.

### **9. Противозлептические препараты (ПЭП).**

#### **Механизмы действия ПЭП:**

1. Блокирование высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний возбуждающих нейронов, или усиление утилизации глутамата.
2. Блокирование натриевых каналов.
3. Активация ГАМК-ергической системы - ингибирование фермента ГАМК-трансаминазы + прямая стимуляция ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.
4. Блокирование кальциевых каналов Т- типа.

#### **Блокирование эффектов глутамата вызывают:**

- вальпроевая кислота, депакин (блокатор NMDA рц + ингибитор ГАМК- трансаминазы(трансферазы);
- ламотриджин (блокатор натриевых каналов);
- фенитоин, фенобарбитал;
- габапентин – усиливает утилизацию глутамата+ усиливает вход в клетку ионов калия;
- фелбамат ( вероятно!-блокирует рецепторы ВАК- глутамата и аспартата).

#### **Натриевые каналы блокируют:**

- ламотриджин;
- карбамазепин (блок Na<sup>+</sup> каналы + ВАК + ГАМК-миметик + ингибитор захвата тормозного пресинаптического медиатора серотонина);
- фенитоин (дифенин,1938) –блокирует также каналы ионов калия и кальция.

**Активируют ГАМК:** вальпроаты.

#### **Активируют ГАМК или ингибируют ГАМК-трансаминазу:**

- фенобарбитал; примидон; топирамат (топамакс);
- бензодиазепины: диазепам, лоразепам, клоназепам (увеличивают чувствительность ГАМК<sub>A</sub> рецепторов к ГАМК).

**Диазепам** эффективен при всех видах эпилепсии. Недостатки: короткое действие, риск угнетения дыхания, сердечной деятельности, снижения АД. В/в 2,5 мг/мин; 10 –20 мг – взрослые, 0,2 – 0,3 мг/кг дети. Повторение – через 10- 20 мин. Диазепам – антагонист опиатов, кокаина, ЛСД.

**Натрия вальпроат** (вальпроевая кислота, депакин) – ингибитор ГАМК – трансаминазы (+ блокатор выхода глутамата из пресинаптических окончаний. Вальпроаты действуют быстро, эффективно, не угнетают дыхание, ЧСС, АД; противопоказаны – при гепатитах.

**Тиопентал натрия** – средство выбора III очереди. В/в 100- 250 мг в теч. 20 сек., далее – 50 мг/каждые 2-3 мин. Достоинства: высокая эффективность, снижение ВЧД, церебропротекция. Недостатки: кумуляция, уменьшение МГК.

**Кальциевые каналы Т-типа блокируют:**

-натрия вальпроат – частично.

-триметин (триметадион), этосуксимид – оптимальны при малой эпилепсии.

**Ингибиторы МАО типа В:** депренил, амантадин;

**ДОФА-содержащие средства:** наком (леводопа + карбидопа), мадопар.

**НЛР:** тератогенность, седатация; угнетение дыхания. **Противоэпилептическими свойствами обладают также:** дигоксин, аллопуринол, АКТГ, преднизолон, леводопа, альфа-токоферол, диакарб.

**10. Противопаркинсонические ЛС:**

I. Активаторы ДА влияния:

1 группа – предшественник ДА - леводопа;

2 группа – стимуляторы ДА рецепторов - бромкриптин;

3 группа – обратимые ингибиторы МАО (иМАО-В): селенгилин; ингибиторы КОМТ (катехоламинтрансферазы): энтакапон, толкапон.

II. Угнетающие глутаматергические влияния: мидантан (ГАМК рц).

III. Угнетающие холинергические влияния (циклодол).

**Цели лечения паркинсонизма:**

-устранение дефицита ДА;

-стимуляция ДА –ергических рецепторов;

-ингибирование ферментов, разрушающих ДА;

-подавление холинергической гиперреактивности;

-устранение избытка глутамата.

**Леводопа** - предшественник ДА. Поскольку сам дофамин не проходит через ГЭБ, лечение паркинсонизма проводят назначением его предшественника диоксифенилаланина (L-ДОФА) или содержащих его препаратов, а также одновременным назначением холинергических препаратов, либо применением препаратов, стимулирующих высвобождение дофамина из пресинаптических окончаний в синаптическую щель и блокирующих процесс обратного захвата медиатора.

Нежелательные лекарственные реакции от леводопы связаны с: а) накоплением ДА и НА в периферических тканях (тахикардия, аритмия); б) чрезмерным увеличением ДА в ЦНС (дискинезия, психозы). Особенно в этом отношении нежелательно сочетание леводопы и ингибитора МАО-А.

Экстрацеребральная продукция ДА предотвращается ингибитором периферической допа–декарбоксилазы - **бенсеразидом**, который не проникает через ГЭБ и **карбидопой** – ингибитором декарбоксилазы ароматических аминокислот.

**Бромкриптин, перголид, лизурид, каберголин, ропирол, прамипексол** – стимуляторы ДА<sub>рц</sub> (D1,2,3).

**Селегилин** – избирательный ингибитор МАО-В, разрушающего ДОПА;

**Энтакапон, толкапон** - ингибиторы КОМТ (катехол-орто-метил-трансферазы) - фермента, разрушающего ДА и леводопу.

**Циклодол** – м-холиноблокатор центрального действия.

**Биперидин** – блокатор центральных н-холинорецепторов и периферических М-рц.

**Бенактизин (амизил)** – табл. 1мг – сильный центральный м-холиноблокатор; используется для лечения судорог; противопоказан при глаукоме.

**Мидантан (амантадин)** – агонист ГАМК рц, ингибитор разрушения ДА, блокатор АХ, стимулятор высвобождения ДА, блокатор эффектов глутамата.

### **11. Лечение бессоницы.**

1. Этиологическое.

2. Сначала – седативные ЛС, затем – бензодиазепины, затем – барбитураты, а иногда – нейролептики и антидепрессанты.

**Снотворные hypnotica:** sedativa, tranquillisanta - успокаивающие ЛС; hypnagoga – усыпляющие ЛС.

#### **Барбитураты:**

-угнетают связь ГАМК с её рецептором,

-угнетают освобождение АХ из пресинаптических окончаний,

-облегчают раскрытие хлорных каналов,

-усиливают торможение нейрона,

-нарушают вход натрия в клетку,

-подавляют функцию митохондрий,

-тормозят ретикулярную формацию,

-угнетают дыхание,

-метаболизируются в печени, но сами - индукторы Р 450, уменьшают свой эффект (через 10 часов) и эффекты ЛС, метаболизирующихся в печени.

#### **Барбитураты:**

**длительного действия** (сон = 6-8 часов): фенobarбитал, барбитал (веронал);

**средней длительности:** барбамил, этаминал (нембутал).

**Производные бензодиазепинов (агонисты бензодиазепиновых рц):**

**средней продолжительности действия:** феназепам, нитразепам, флунитразепам, флуразепам, лоразепам, темазепам;

**короткого действия:** триазолам, мидазолам.

Бензодиазепины активируют ГАМК–рц и, тем самым, ингибируют функциональную активность ЦНС (ретикулярной формации и ствола мозга), облегчают связь ГАМК с её рецептором. Вызывают выраженный дозозависимый эффект: минимальные дозы – противотревожный эффект, сред-

ние-снотворный. Бензодиазепины абсолютно противопоказаны при миастении. БД-1 рц и БД-2 рц влияют на хлорные каналы: омега-1 - в коре и подкорке – действие гипнотическое; омега-2 и омега-3 - в периферической нервной системе – действие- миорелаксирующее, антиконвульсивное, седативное.

Конкурентный антагонист бензодиазепинов (17-ти различных препаратов) из группы имидабензодиазепинов - **флумазенил (анексат)** – в/в 0,2-0,3 мг; макс 2 мг!). Эффект после в/в введения наступает через 30-60с.

#### **Небензодиазепиновые снотворные:**

-производное циклопирролов: зопиклон;

-производное имидазопиридина: золпидем.

-ГАМК–ергические (противосудорожные): фенибут, натрия оксипутират.

**Зопиклон (имован)** - агонист омега –1 и омега –2 бензодиазепиновых рц. Применяется в дозе 0,0075; ускоряет засыпание, сохраняет структуру сна (соотношение фаз быстрого и медленного сна), не вызывает сонливости утром, ощущения разбитости, обеспечивает физиологическую продолжительность сна.

**Золпидем (ивадал)** – агонист омега-1 БД рецепторов. Применяется в дозе 10 (до 15-20) мг не более 4 недель.

**12. Лечение парасомний:** бензодиазепины в сочетании с антидепрессантами (например, диазепам + имипрамин). Устрашающие сновидения могут вызвать назначение ЛС, влияющих на фазу быстрого сна: резерпин, тиоридазин, хлорпротиксен, флувеназин, доксепин, БАБ, либо отмена небензодиазепиновых снотворных, в т. ч. барбитуратов.

**13. Лечение гиперсомнии:** повысить активность дофаминергической системы: ингибиторы МАО-В: метилфенидат (меридил) 5 мг 1 раз утром (до 60 мг/сут).

#### **14. Литература:**

1. Раевский К.С. Антидепрессанты: нейрхимические аспекты механизма действия/К.С.Раевский//Психиатрия и психофармакотерапия.-2001.-Т.3,№5.-С.1-9.

2. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней/В.А.Райский.-М.:Медицина, 1982.-192с.

3. Неблагоприятные реакции, возникающие при использовании психотропных средств, и их фармакологическая коррекция: Учебное пособие/Ю.Н. Чернов, О.Ю. Ширяев, Г.А. Батищева и др.- Воронеж: ВГМА, 2002.- 116 с.

4. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патология: Учеб.-к.-М.:Вече, 2000.- С.645-693.

5. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии: Практическое руководство/В.Н.Шток.-М.:ООО «МИА», 2003.-301с.

6. Ковалёв Г.В. Ноотропные средства/Г.В.Ковалёв.- Волгоград: Нижне-Волж. кн. изд-во, 1990.-368с.

7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия/В.Г.Кукес, А.К.Стародубцев: Учеб-к: ГЭОТАР - МЕД., 2003.-640с.

8. Чернов Барт. Фармакотерапия неотложных состояний/Барт Чернов.- М.:Мед. лит-ра, 1999.-С.197-221.

9. Лесиовская Е.Е. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты/Е.Е.Лесиовская, Н.В.Марченко, А.С.Пивоварова// Фарминдекс Практик, выпуск 4 «Психоневрология», 2002.-С.41-51.

10. Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения/Е.ИЗмушко, Е.С.Белозеров.-СПб.:Питер,2001.- 448с.

11. Илларионова Т.С. Место фенотропила среди ноотропных препаратов/Т.С.Илларионова//Трудный пациент, 2006.- Т.4,№5.- С.23-26.

12. Взаимодействие лекарств/Под ред. Ю.Ф.Крылова, Г.Л.Вышковского.-М.: РЛС-ПАТЕНТ,2005.-240с.

## 20. Нарушения мозгового кровообращения

### 1. Понятия.

**Нарушение мозгового кровообращения (НМК)** – повреждение мозга, обусловленное недостаточностью его кровоснабжения. Синонимы: ишемическая болезнь мозга (ИБМ), сосудистые поражения мозга, склероз сосудов головного мозга и др.

**Ангиотензин -2** обладает не только выраженным вазоконстрикторным эффектом, но и инициирует оксидантный стресс и воспаление в сосудистой стенке, стимулирует образование кислородных радикалов (и, тем самым, разрушение оксида азота), экспрессию провоспалительных цитокинов, усиливает окисление ЛПНП макрофагами, увеличивает васкулярную проницаемость, потенцирует прилипание моноцитов к поверхности эндотелия, подавляет продукцию эндотелиальной NO-синтазы.

**Эндорфины** = эндогенные морфины – сложные пептиды; вырабатываются в гипоталамусе и гипофизе, откуда поступают в СМЖ и в кровь.

**Энкефалины:** метионинкефалины и лейцинкефалины – пентапептиды; находятся в пресинаптических окончаниях аксонов.

**Опиатные рецепторы.** Сосредоточены, в основном, в ЦНС, но содержатся и в периферических тканях и органах, например в ЖКТ. Эндорфины и enkefалины взаимодействуют с отдельными субпопуляциями опиатных рецепторов:  $\mu$  - мю эндорфины; морфин, налоксон, налтрексон;  $\kappa$  - каппа – динорфин, неодинорфин; налоксон, налтрексон;  $\delta$  – дельта - enkefалины;  $\sigma$  – сигма - СКФ 10047;  $\epsilon$  -эпсилон - бета-эндорфин; морфин. Известны также опиатные рецепторы:  $\nu$  - ипсилон,  $\beta$  – бета,  $\chi$  - кси.

Рецепторы мю, каппа, дельта отвечают за анальгетический эффект, мю, бета, кси - за эмоции. При возбуждении мю -, каппа - и дельта-рецепторов уменьшается вход ионов кальция в пресинаптические мембраны, снижается высвобождение их медиаторов (АХ, НА, ДА, Ст, ГАМК) и др., участвующих в проведении боли (L-глутамат, аспартат, субстанция Р и др.). Возбуждение enkefалиновых рецепторов увеличивает в синаптической щели содержание ионов калия, вызывая гиперполяризацию мембран и торможение проведения импульса.

**2. Причины НМК** – главные – атеросклероз (АС) и артериальная гипертензия (АГ). Вероятность инсульта у больного АГ в 3-4 раза выше, чем без АГ. Важны тяжесть и продолжительность АГ. Другие причины НМК: мальформации (аномалии развития) сосудов ГМ, флеботромбозы, артерииты, травмы и др.

### 3. Классификация НМК.

Единой нет. Используются МКБ и классификация института неврологии АМН РФ (1984): НП НКМ, ПНМК: ТИА; гипертонические церебральные кризы; инсульт: геморрагический, ишемический (малый, крупноочаговый); последствия инсульта; нетравматическое кровоизлияние под оболочки головного мозга (ГМ) или спинного мозга ((СМ): субдуральные, субарахноидальные; прогрессирующие НМК: хроническая субдуральная

гематома; дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ); дисциркуляторная миелопатия; другие неуточненные поражения ГМ и СМ.

#### **4. Симптоматика НМК:**

головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушения высшей нервной деятельности (ВНД): памяти, мышления, внимания, сна; двигательные нарушения: парезы, параличи и нарушения чувствительности: болевой, сенсорной, температурной.

НМК в левом полушарии вызывают нарушение речи, логики, лингвистических и математических функций, положительных эмоций; поражение правого полушария ведет к нарушениям творческой способности, подавлению отрицательных эмоций.

#### **5. Принципы лечения острых НМК.**

- 1) Лечить быстро.
- 2) Устранить боль, отек мозга.
- 3) Нормализовать центральную и регионарную гемодинамику: АД, МГК, уменьшить гипоксию.
- 4) Улучшить энергообеспечение мозга.
- 5) Лечить осложнения: рвоту, тошноту, икоту, судороги, нарушения дыхания, сердечного ритма, сна.

**Лечить быстро** трудно. В первые 6 суток умирает до 20% больных с инсультом, ещё 30% умирает в последующем. В первые часы трудна дифференциальная диагностика ишемических и геморрагических форм ОНМК. А лечить их требуется различно!

**Устранение отека** добиваются назначением салуретиков. Осмотические диуретики могут вызвать феномен рикошета.

**Нормализацию гемодинамики** осуществляют использованием антигипотензивных ЛС, антикоагулянтов и вазоактивных средств.

#### **О гипотензивной терапии.**

Нельзя снижать АД сразу больше, чем на 25%. Фактически требуется не столько уменьшить АД и объем притока крови, сколько облегчить её отток. **Отток крови от головы усиливают** магния сульфат, эуфиллин, кавинтон, диуретики, дибазол.

#### **Лечение геморрагического инсульта.**

1. Борьба с отёком: диафиллин и его аналоги (аминофиллин) – даже тогда, когда трудно решить вопрос о характере НМК – 10 мл 2,4%; апоплекталь (в его состав входит конский каштан) в/в 5-10 мл 3 раза в день; диакарб, урегит, лазикс; эпсилонаминокапроновая кислота 5% 100 мл – до 24 г/сутки (3г/ час).

#### **2. Снижение АД.**

Широко используются: ноотропы: пирацетам (ноотропил); препараты нейроаминокислот: аминалон, фенибут; никотиноил-гамма-аминомасляная кислота (пикамилон), гопантеновая кислота (пантогам), глицин, глутаминовая кислота; производные пиридоксина: пиритинол (пиридитол, энербол, энцефабол); а также ЛС, усиливающие мозговой кровоток (винпоцетин, ницерголин, флунаризин и др.); промежуточные продук-

ты метаболизма клетки (оротовая и янтарная кислоты); энергодающие субстраты (АТФ, рибоксин, РНК, Г-6-Ф); комбинированные препараты (инстенон); пуриновые алкалоиды: кофеин, теобромин; дибазол, папаверин, ношпа, антагонисты кальция: циннаризин, нимодипин.

В вопросе о применении церебролизина и ноотропов при острых НМК не все ясно. Рутинно их широко применяют, но целесообразность такого подхода не доказана. К фенибуту развивается толерантность; дозы необходимо повышать (с 250 мг).

**Лечение гипергидроза:** применяют седативный фитопрепарат персен (смесь экстрактов валерианы, мяты перечной и мяты лимонной).

**Лечение нарушений сна:** зопиклон (имован) и золпидем (ивадал). Применяют также: сначала седативные ЛС, а затем бензодиазепины, затем барбитураты и, редко, - нейролептики и антидепрессанты. При нарушениях засыпания - бензодиазепины: нитразепам, ноксирон (глютемид), амобарбитал, пентобарбитал, флунизепам, триазолам. При нарушениях процесса сна: феназепам, фенобарбитал. Бензодиазепины в малых дозах – седативные ЛС, в средних – снотворные.

**Лечение тошноты, икоты, рвоты.**

В зависимости от механизмов развития (желудочный, лабиринтный, общетоксический, гиперпродукция серотонина энтерохромаффинными клетками ЖКТ, раздражение серотониновых рецепторов ствола ГМ): анестезин, новокаин; валидол; сладкий чай; церукал или, лучше, - цизаприд, панангин; NaCl; аминазин, пипольфен, эглонил, френолон. трописетрон и др.

**Лечение нарушений дыхания.** При повышении внутричерепного давления (ВЧД): лазикс, венотоники. При ствольных нарушениях дыхания противопоказаны дыхательные аналептики: кордиамин, кофеин, камфора, бемеград. Дыхательные аналептики, особенно бемеград, нужны при остановке дыхания в результате отравления барбитуратами, другими средствами для наркоза.

**Лечение судорог:** вследствие повышения АД: магния сульфат, лазикс, альфа-адреноблокаторы; вследствие снижения серотонина в ГМ: аллопуринол, аминалон, фенибут.

**Лечение боли** обеспечивают применением анальгетиков – ЛС, основным действием которых является устранение или значительное ослабление боли.

**Выбор анальгетика:**

1. Необходимо стремиться к простоте.
2. Арсенал врача - 9-10 ЛС: аспирин, кодеин, парацетамол, ибупрофен, промедол. Морфин при НМК используют редко. Он угнетает дыхание.
3. При слабых болях применяют ненаркотические анальгетики; при болях средней интенсивности – кодеин, дигидрокодеин, а также комбинированные ЛС: андипал, аскофен, баралгин, пенталгин, темпалгин, пирабутол, седалгин, солпадеин, мигренол; при сильных болях - высокоактивные опиоиды; при непереносимых болях - высокоактивные опиоиды + транквилиза-

торы: диазепам (седуксен, сибазон) или нейролептики: аминазин (хлорпромазин).

### **5. Характеристика препаратов.**

**Из гипотензивных ЛС чаще всего используют:**

**1) Антагонисты кальция (АК:** циннаризин (стугерон); флунаризин; нимодипин (нимотоп), а также фезам (циннаризин + пирацетам).

**2) Альфа-адреноблокаторы:** ницерголин, пирроксан, бутироксан, дигидроэрготоксин и его аналоги, в частности, сермион, а также гибридные формы: кофетамин, синепрес

#### **3) Бета - адреноблокаторы:**

-снижают ЧСС и, тем самым, снижают скорость выброса крови из желудочков, уменьшают гемодинамический удар,

-блокируют воздействие КХА на ГМК сосудов,

-смещают кривую диссоциации гемоглобина вправо, приводя к увеличению отдачи кислорода,

-повышают устойчивость клеток к воздействию свободных радикалов, оксидативному стрессу. Этот эффект максимален у жирорастворимых БАБ: карведилола, метопролола, пропранолола, тимолола, бетаксолола и др.

Липофильные БАБ обладают цитопротекторным действием. БАБ при физической нагрузке, повышении активности СНС могут способствовать вазоконстрикции. Эффективность БАБ становится низкой.

#### **4) Ингибиторы АПФ:**

- кардиопротективное действие, обеспечивая регресс ГЛЖ, ремоделирования ЛЖ, систолической дисфункции;

-вазопротективное действие -вызывают регресс сосудистого ремоделирования,

-антиатеросклеротическое действие;

-нефропротективное действие – уменьшают микропротеинурию; расширяют выносящую артериолу клубочков, тем самым существенно снижают внутриклубочковое гидростатическое давление и нормализуют внутриклубочковое давление. Полностью нефропротективный эффект ИАПФ не определяется их антигипертензивной активностью.

#### **5) Антикоагулянты:**

В первые сутки используют прямые антикоагулянты: гепарин, фибринолизин, урокиназу; в дальнейшем – непрямые: варфарин и др.

Антитромботическим (помимо других эффектов) обладают: -пенициллины, антигистаминные ЛС, антисеротониновые ЛС, фуросемид, никотиновая кислота, дипиридамола (курантил), трентал, дигидроэрготамин, витамин Е, препараты камфоры, бета- адренстимуляторы, катехоламины (КХА), атропин.

**б) Антиагреганты:** аспирин, тиклид (пентоксифиллин, агапурин, трентал), курантил, клопидогрель (плавикс), камфора, сульфинпиразон.

**Курантил** – венотоник (и антиагрегант).

**Трентал** подавляет тромбоагрегацию, усиливает микроциркуляцию, ангиопротектор.

**Аспирин** (тромбо-АСС, 50-100 мг; оптимально – 75 мг) – необратимо блокирует ЦОГ<sub>2</sub>, тормозит образование тромбоксана А<sub>2</sub>, но при этом блокируется только один из путей агрегации, что может компенсироваться увеличением интенсивности действия другого ингибирующего фактора, например, тромбина или коллагена, или добавлением кофактора – серотонина или адреналина.

**Клопидогрель**, 75 мг – селективно и необратимо угнетает связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, блокирует их активацию, препятствует сорбции фибриногена. Безопасность клопидогреля и эффективность при НМК (и ИБС) приблизительно такова, как у аспирина, а эффективность выше при болезнях периферических сосудов.

#### **Алкалоиды барвинка малого:**

-винпоцетин (кавинтон) и др.– вазоактивные ЛС, мягкие дезагреганты, угнетают ФДЭ, увеличивают этим цАМФ АТФ в клетках мозга; увеличивают КХА, но уменьшает агрегацию тромбоцитов, свободные реакции радикалов.

Кавинтон, курантил - стимулируют выход в плазму из эритроцитов вазодилаторного аденозина. Но при высокой АГ аденозина в эритроцитах мало. Эффект кавинтона реализуется через блокаду ФДЭ и, тем самым, через увеличение цАМФ. Вазодилатируются суженные сосуды! Это важно. Кавинтон не столько увеличивает МК, сколько перераспределяет его в пользу «бедных», т.е. вызывает феномен Робина Гуда (доброе разбойника). Курантил – вазодилатор тотальный. Он способен вызвать феномен обкрадывания - «обратный феномен Робина Гуда».

Вазоспазм артерий при хронических формах НМК бывает далеко не всегда. Часто имеет место вазоспазм вен. Кавинтон снимает его, но на короткое время.

Используют также: производные никотиновой кислоты: ксантинола никотинат; биогенные стимуляторы (адаптогены): актовегин, солкосерил.

**7) Ангиопротекторы** эскузан, гливенол, венорутон, репарил, пармидин - хорошие венотоники; **ангиопротекторы** доксиум (кальция добезилат), дицинон (этамзилат) усиливают образование мукополисахаридов большой молекулярной массы и, тем самым, повышают стойкость капилляров.

**8) Антиоксиданты:** витамины Е, С, РР, К; женские половые гормоны, лимонная кислота подавляют перекисное окисление липидов (ПОЛ), а метилксантины, фуросемид, этакриновая кислота способны активировать ферменты, которые превращают эндоперекиси в простаглицлин. Простаглицлин в норме интенсивно синтезируется в лёгких, поэтому нормализация функции лёгких – один из способов лечения хронических форм НМК.

Следует учитывать, что полиненасыщенные жирные кислоты (растительное масло!) ведут к увеличению гидроперекисей!

**9) Ноотропы** - способны улучшить энергетический и пластический обмен в нервной системе, утилизацию мозгом глюкозы, синтез фосфолипидов мембран (в печени, в мышцах), синтез макроэргов, РНК, белков.

**10) Аналгетики-антипиретики:** монокомпонентные: производные парааминофенола (анилина): парацетамол, пропацетамол, фенацетин; производные пиразолона: метамизол, аминофеназон, феназон; комбинированные средства: alka-zeltzer, анапирин, пиранал, темпалгин и др.; препараты других фармацевтических групп: амитриптиллин, карбамазепин, хлорпромазин, клонидин, кетамин, соматостатин, вальпроаты, нефопам.

**11) Спазмоаналгетики:** баралгин, спазган, спазмалгон, андипал и др.

**12) Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** - подавляют синтез алгогенов (ПГ, Г, К<sup>+</sup>, Н<sup>+</sup>, и др.): метамизол (аналгин), диклофенак, индометацин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кеторолак (кетанов).

**13) Наркотические аналгетики (опиоиды)-** ЛС, оказывающие центральное обратимое, дозозависимое избирательное болеутоляющее действие. Имитируют эффекты эндогенных пептидных лигандов –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  – эндорфинов, энкефалинов, динарфина и неодиорфина.

Наркотические аналгетики устраняют всепоглощающий, деструктивный характер боли; предупреждают шок; снимают стресс; увеличивают интервал переносимости боли; повышают болевой порог; устраняют эмоционально- вегетативную составляющую протопатической боли (страх, страдание, тахикардию, тахипноэ, гипергидроз и др.); повышают активность антиноцицептивной системы, влияют на неспецифический многонейрональный путь ноцицептивной системы. Сильные наркотические аналгетики (фентанил и др.) подавляют проведение возбуждения и по специфическому (быстрому) ноцицептивному пути.

Агонисты: морфин, кодеин, гидрокодон, метадон, фентанил, леворфанол, пропоксифен.

Антагонисты: налоксон, налтрексон, налорфин, леваллорфан.

Агонисты-антагонисты: налбуфин, бупренорфин, буторфанол, пентазоцин.

### **Фармакологические эффекты наркотических аналгетиков:**

#### **I. Центральные:**

аналгезия; угнетение дыхания (степень зависит не от гипоксии, а от устранения раздражителя); смерть при передозировке опиатов наступает в результате остановки дыхательного центра; подавление кашлевого рефлекса, активности эпителия бронхов; седативный; снотворный; эйфория; тошнота и рвота (в ответ на первую инъекцию); повышение тонуса скелетной мускулатуры; повышение спинальных рефлексов; сужение зрачков (миоз).

II. Периферические эффекты (условно): запор (спазмы сфинктеров, уменьшение перистальтики, секреции жидкости, усиление реабсорбции); брадикардия и артериальная гипотензия; повышение тонуса ядер блуждающего нерва, увеличение выхода гистамина; подавление вазомоторной

стабилизации (снижают венозный приток, что может быть использовано для лечения отёка легких); повышение тонуса гладкой мускулатуры моче-точника и мочевого пузыря, уретры, билиарного тракта; снижение тонуса матки; усиление выброса гистамина из тучных клеток (провоцируют развитие бронхоспазма, зуда, покраснения кожи, потливости, «гусиной кожи»); гипотермия.

Лоперамид (имодиум) близко стоит к фентанилу и пиритрамиду, но анальгезирующего эффекта не вызывает.

**Сила анальгетического действия наркотических ЛС:** эталоном является эффект 10 мг морфина! Суфентанил – фентанил ( в 100раз!) – бупренорфин- алфентанил – оксиморфин – буторфанол – леворфанол – гидроморфон – метадон – морфилонг – пиритрамид – промедол – эстоцин.

В наибольшей степени анальгетический эффект опиоидов связан со структурами кодирования и передачи информации центрами болевой чувствительности в таламусе.

Применение находят около 20-ти препаратов:

**опиаты** – производные пиперидинфенантрена: морфин, кодеин и др.; **опиоиды:**

- промедол = тримеперидин;
- метадон = долфин;
- фентанил = сентонил, сублимейз;
- алфентанил = алфента – в 100 раз сильнее морфина;
- ремифентанил –  $\mu$ -миметик;
- пиритрамид = дипидолр;
- эстоцин = дименоксадол;
- оксиморфин = нуморфан;
- гидроморфон = дилаудид;
- леворфанол = леводроморап;
- проксифен = дарвон;
- тамидин = валорон;
- пеназоцин = лексир, талвин – агонист  $\epsilon$ ,  $\kappa$  рецепторов, антагонист  $\mu$  рецепторов (первый агонист – антагонист);
- налбуфин = нубаин;
- бупренорфин = норфин, бупренекс;
- буторфанол = морадол, стадол;
- трамадол = трамал.

Опиаты и опиоиды хорошо всасываются; их биодоступность = 20 – 30%; сильно биотрансформируются в печени, но  $\geq 90\%$  выводятся с мочой; накапливаются там, где выше перфузия. Per os назначается только пропксифен. Комбинация НА + ингибиторы MAO (ниаламид и др.) вызывает гиперпирексическую кому, артериальную гипертензию.

**Особенности отдельных препаратов.**

**Промедол** – расслабляет гладкую мускулатуру мочеточников, желудочно-кишечного тракта, а тонус тела матки, наоборот, повышает. В отли-

чие от других опиатов расширяет зрачки. **Промедол, кодеин, трамадол, эстоцин и пентазоцин** не угнетают дыхание.

**Кодеин, этилморфин и гидрокодона** обладают наибольшим противокашлевым эффектом.

**При отравлениях опиатами** используют чистые антагонисты: налоксона гидрохлорид 1 мл (0,4 мг), в/в, в/м, п/к с интервалами 3-5 мин (до 10 мг); налтрексон внутрь 50 (25) мг 1 раз в сут., 100 мг/ через день и т. д. Если налоксон и налтрексон ввести в обычных дозах человеку, которому опиаты до этого не вводились, то никакого эффекта не будет; если их при отравлении опиатами ввести быстро, то развивается абстинентный синдром.

#### **14) Адыювантные (вспомогательные) анальгетики:**

-кортикостероиды: преднизолон; антидепрессанты: амитриптилин, азафен; ё-противосудорожные: карбамазепин; нейролептики: хлорпромазин, галоперидол; транквилизаторы: хлордиазепоксид, диазепам; антигистаминные: супрастин, димедрол (дифенгидрамин); седативные: корвалол, пустырник, валериана; периферические и центральные блокаторы натриевых каналов, агонисты ГАМК; спазмолитики и коронаролитики; агонисты  $\alpha$ -2 адренорецепторов; активаторы антиноцицептивной системы: ГАМК, габапентин, ламотриджин.

**Препараты содержащие кодеин:** седалгин-нео, нурофен–плюс 30 мг, солпадеин – 8 мг, пенталгин – 10 мг, кодипронт, пливалгин 10 мг, наркофин 10мг.

**Барбитураты:** тиопентал натрия (серный аналог фенобарбитала)- через 10 мин после в/в введения в течение 3-5 минут наступает выключение сознания и всех ощущений

#### **Небарбитуратовые анальгетики:**

**Кетамин** (калипсол, кеталар) – дериват фенциклидина,  $T_{1/2} = 3,4$  часа. Дозы – в/м до 4-6 мг/кг; в/в – 1-2 мг/кг. Нельзя смешивать в одном шприце с барбитуратами. Длительность наркоза = 5 – 20 мин. Вызывает полную миорелаксацию.

**Альфаксолон** – смешанный стероидный анестетик с более коротким действием, чем у тиопентала.

**Сомбревин** - препарат для вводного наркоза. Начало действия = 30 с, максимум = 3-5 мин, конец = 30 мин.

#### **Особенности отдельных препаратов.**

**Промедол** – расслабляет гладкую мускулатуру мочеточников, ЖКТ, а тонус тела матки, наоборот, повышает. В отличие от других опиатов расширяет зрачки. **Промедол, кодеин, трамадол, эстоцин и пентазоцин** не угнетают дыхание. **Эстоцин** оказывает противовоспалительное действие. Пиритрамид - коронаролитик. Кодеин, этилморфин и гидрокодона обладают наибольшим противокашлевым эффектом.

#### **6. Литература:**

1.Лесиовская Е.Е. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты/Е.Е.Лесиовская,

Н.В.Марченко, А.С.Пивоварова//Фарминдекс Практик, вып.4 «Психоневрология», 2002.-С.41-51.

2. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Рук-во для врачей/И.Б.Михайлов.-СПб:«Фолиант», 2001.-736с

3. Гусев Е.И. Лекарственные средства в неврологической клинике: Руководство для врачей/Е.И.Гусев, А.С.Никифоров, А.Б.Гехт.- М.:Медпресс-информ, 2006.-416с.

4. Аничков С.В. Нейрофармакология: Руководство/С.В.Аничков.- Л.:Медицина, 1982.-384с.

5. Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза: Руководство для врачей/В.В.Абрамченко.- СПб.:СпецЛит, 2005.-477с.

6. Бадалян Л.О. Головные боли у детей и подростков/Л.О.Бадалян, А.И.Берестов, А.В.Дворников.-М.:МП «Рарог», 1991.-60с.