

MEDICAL PHARMACOLOGY AT A GLANCE

EIGHTH EDITION

Michael J. Neal

**Formerly Chairman of Pharmacology,
United Medical and Dental Schools of Guy's
and St Thomas' Hospital
Emeritus Professor of Pharmacology
King's College London
London**

WILEY Blackwell

Майкл Дж. Нил

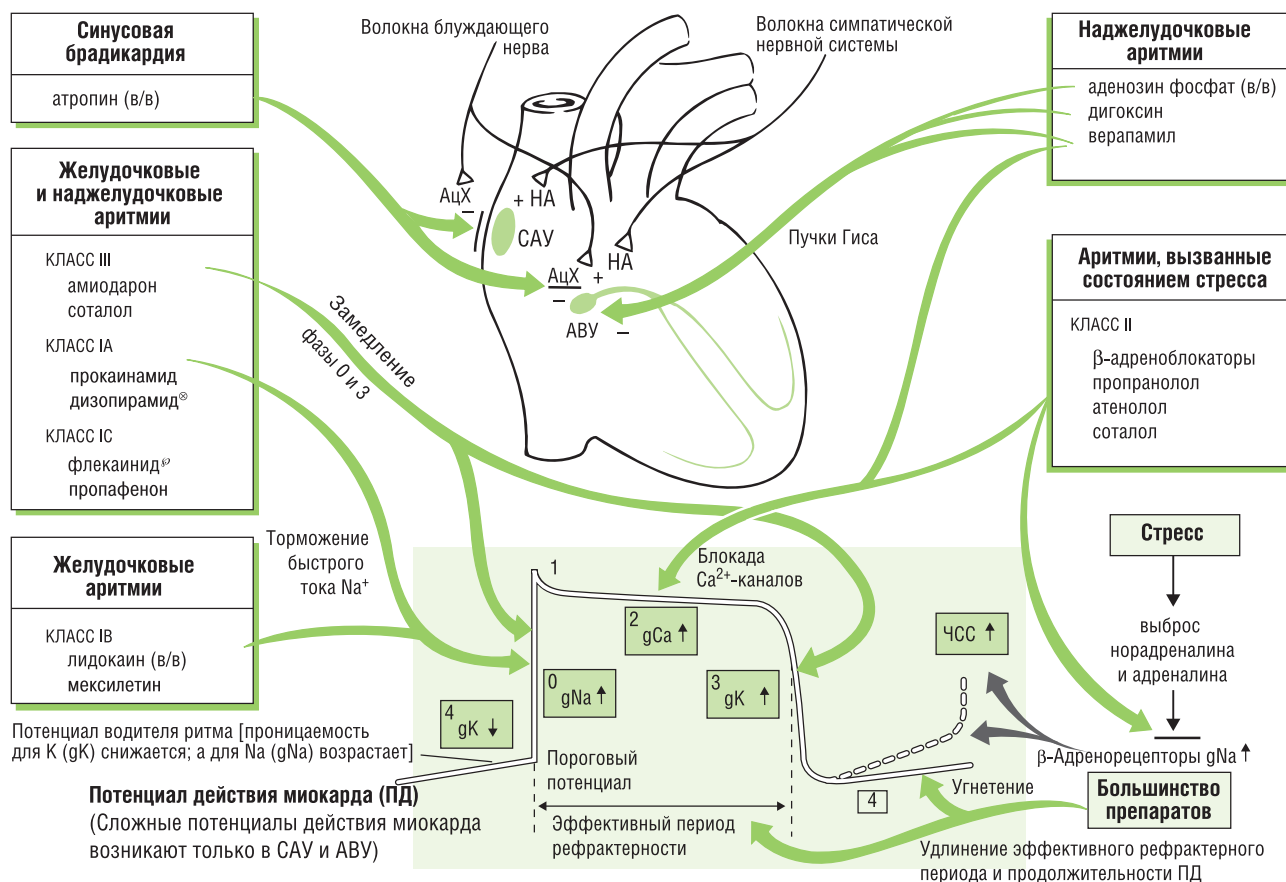
НАГЛЯДНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Перевод с английского под редакцией
проф. Р.Н. Аляутдина

3-е издание, исправленное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018



В норме частоту сердечных сокращений регулируют **пейсмекерные клетки (водители ритма)** синоатриального узла (на рисунке сверху), однако по той или иной причине она может быть нарушена. Это может вызвать как чувство лёгкого дискомфорта, так и внезапную смерть. Аритмии возникают даже у людей со здоровым сердцем, однако тяжёлые формы (желудочковая тахикардия) обычно характерны для пациентов с заболеваниями сердца (инфарктом миокарда) и часто имеют неблагоприятный прогноз. **Ацетилхолин (АцХ)** и **норадреналин (НА)**, высвобождаемые из парасимпатических и, преимущественно, симпатических нервных окончаний (на рисунке сверху), способны влиять на сердечный ритм.

При наджелудочковой (суправентрикулярной) аритмии очаг возникает в стенке предсердий или атриовентрикулярном узле, а при желудочковой аритмии — в желудочках. Аритмии возникают при появлении **эктопических очагов**, создающих электрический импульс с большей частотой по сравнению с нормальными водителями ритма (синоатриальный узел — CAU). Наиболее часто в основе развития аритмии лежит механизм «**reentry**» («повторного входа»). Из-за различных патологических процессов возникает повторный потенциал действия, приводящий к петле деполяризации (циркуляторное движение). Этот потенциал деполяризует клетки мышечных волокон, которые перестают быть рефрактерными. Множество противоаритмических ЛС обладают

местноанестезирующим действием (блокаторы потенциалзависимых Na^+ -каналов) или служат антагонистами Ca^{2+} . Эти воздействия угнетают автоматизм водителя ритма и увеличивают длительность эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков и волокон Пуркинье.

Выделяют несколько групп противоаритмических ЛС.

- Эффективные при **наджелудочковых аритмиях** (на рисунке сверху справа).
- Эффективные при **желудочковых аритмиях** (на рисунке внизу слева).
- Эффективные при **обоих типах аритмий** (на рисунке посередине слева).

При аритмиях, связанных с нервным стрессом, когда происходит усиление адренергической активности (эмоциональное напряжение, возбуждение, тиреотоксикоз, инфаркт миокарда), можно использовать β-адреноблокаторы (на рисунке внизу справа). Синусовая брадикардия — аритмия, характерная для острого инфаркта миокарда. Если снижен сердечный выброс, для её купирования применяют внутривенное введение атропина (на рисунке сверху слева). Противоаритмические ЛС также различают по электрофизиологическому воздействию на волокна Пуркинье. Эффекты антиаритмических ЛС на **потенциал действия миокарда** показаны на нижнем рисунке, однако до конца не ясно, как этот

эффект связан с терапевтическим действием ЛС. Многие противоаритмические ЛС могут в свою очередь вызывать аритмии со смертельным исходом, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. В настоящее время нет оснований предполагать, что противоаритмические ЛС снижают смертность. Исключение составляют только β -адреноблокаторы и, возможно, амиодарон, применяемый при инфаркте миокарда. По причине ограничений и опасности применения противоаритмических ЛС в медицинской практике при серьёзных аритмиях всё чаще используют инвазивные процедуры и специальные устройства (как **альтернативу медикаментозному лечению**).

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ МИОКАРДА

Большинство клеток миокарда (кардиомиоцитов) имеет два деполяризующих потока: быстрый ток Na^+ и медленный — Ca^{2+} . Однако в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах происходит ток только Ca^{2+} . Из-за того, что скорость его очень мала, возникает интервал между сокращением желудочков и предсердий. В норме продолжительный рефрактерный период миофибрилл защищает их от повторного входа возбуждения во время сокращений сердца.

ПЕЙСМЕКЕРНЫЕ КЛЕТКИ (ВОДИТЕЛИ РИТМА)

В синоатриальном и атриовентрикулярном узлах нет быстрых Na^+ -каналов, поэтому фаза подъёма (фаза II) потенциала действия происходит медленно, поскольку деполяризация происходит при участии ионов Ca^{2+} , поступающих через медленные Ca^{2+} -каналы. Активность пейсмекерных клеток зависит от нескольких потоков, в числе которых постепенно ослабевающий отток K^+ и два притока Na^+ (I_f и I_b), со временем усиливающихся. Когда деполяризация достигает порогового уровня, возникает потенциал действия. Скорость возникновения потенциала действия в синоатриальном узле выше, чем в атриовентрикулярном, а потому в норме сердечный ритм определяют синоатриальным углом (синусовый ритм). Водители ритма и клетки проводящей системы сердца получают вегетативную иннервацию.

Ацетилхолин

В окончаниях блуждающего нерва происходит выделение ацетилхолина, взаимодействующего с G-белком M_2 -мускариновых рецепторов, вследствие чего открываются K^+ -каналы (K_{ACh}). Повышение проницаемости для K^+ вызывает гиперполяризующий поток и снижает скорость возникновения потенциала действия. Таким образом, пороговый уровень достигается позже и происходит замедление сердцебиения. Ацетилхолин также угнетает атриовентрикулярную проводимость.

Норадреналин

Норадреналин высвобождается из нервных окончаний симпатической нервной системы и действует на β_1 -адренорецепторы миокарда и пейсмекерных клеток. Норадреналин усиливает приток ионов Na^+ (I_f), а потому пороговый потенциал достигается быстрее и происходит учащение сердцебиения. Норадреналин увеличивает силу сердечных сокращений, усиливая приток Ca^{2+} во время фазы плато (положительный инотропный эффект).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЯХ

Аденозина фосфат возбуждает A_1 -аденозиновые рецепторы и открывает ацетилхолинзависимые K^+ -каналы. При этом происходит гиперполяризация мембраны и снижается проводимость клеток атриовентрикулярного узла (поскольку тормозится деятельность Ca^{2+} -каналов). Аденозин быстро инактивируется ($t_{1/2}=8-10$ с), поэтому кратковременны и его побочные эффекты (такие, как диспноэ и бронхоспазм). Внутривенное введение аденозина фосфата применяют для купирования приступов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии.

Дигоксин стимулирует деятельность блуждающего нерва (см. гл. 18), усиливая выброс ацетилхолина, который снижает проводимость и увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле и пучках Гиса. Внутрь дигоксин принимают при мерцательной аритмии, во время которой предсердия сокращаются настолько быстро, что ритм желудочков сбивается. Угнетая атриовентрикулярную проводимость, дигоксин уменьшает частоту и силу сокращений желудочков. Внутривенно дигоксин вводят при лечении быстрого неконтролируемого трепетания предсердий и мерцательной аритмии.

Верапамил блокирует Ca^{2+} -каналы L-типа [IV класс противоаритмических ЛС (см. гл. 15, 16)] и преимущественно влияет на атриовентрикулярный узел (АВУ), проводимость в котором полностью зависит от проницаемости Ca^{2+} -каналов. Он также замедляет приток Ca^{2+} во время фазы плато потенциала действия и поэтому обладает отрицательным инотропным эффектом. Благодаря преимуществам над верапамилом аденозина фосфат широко применяют для лечения наджелудочковых тахикардий. Он более безопасен и незаменим при купировании желудочковой тахикардии, поскольку в этом случае отрицательный инотропный эффект верапамила может привести к катастрофическим последствиям. Перорально верапамил всё ещё применяют для профилактики наджелудочковых тахикардий. Верапамил нельзя использовать с β -адреноблокаторами или хинидином, усиливающими его инотропный эффект.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ И ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЯХ

ЛС IA класса блокируют открытые потенциалзависимые Na^+ -каналы. Они замедляют фазу 0 (период быстрой систолической деполяризации) и удлиняют эффективный рефрактерный период. Действие ЛС этой группы зависит от частоты их приёма. Во время диастолы, когда Na^+ -каналы закрыты, препараты IA класса диссоциируют относительно медленно (<5 с). При частом приёме ЛС связывает канал, который не может, таким образом, участвовать в формировании потенциала действия. **Дизопирамид** в основном используют для предотвращения рецидива желудочковых аритмий. Он обладает отрицательным инотропным эффектом и может вызвать гипотензию (особенно при внутривенном введении) и обострить сердечную недостаточность. Для других побочных действий характерны тошнота, рвота и выраженные антихолинергические эффекты, которые могут ограничивать использование ЛС у мужчин (задержка мочеиспускания). Прокаиамид по свойствам близок к дизопирамиду, но обладает менее выраженными

м-холиноблокирующими свойствами. Используется при желудочковых аритмиях, в частности при инфаркте миокарда.

ЛС IC класса очень медленно диссоциируют от Na^+ -каналов (10–20 с) и сильно угнетают проводимость миокарда. **Флекаинид**[®] обычно используют для профилактики пароксизмальной мерцательной аритмии, но он также может вызвать серьёзные желудочковые аритмии из-за своего отрицательного инотропного эффекта.

ЛС III класса замедляют реполяризацию (фаза 3) и увеличивают продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода во всех тканях сердца. **Амиодарон** блокирует некоторые виды каналов (например, K^+ -каналы и неактивные Na^+ -каналы) и β -адренорецепторы. Его рекомендуют применять, когда другие ЛС неэффективны, поскольку амиодарон способен вызывать выраженные побочные эффекты (например, светочувствительность, нарушение функции щитовидной железы, нейропатию и лёгочный альвеолит). **Соталол** обладает свойствами ЛС как III, так и II класса (β -адреноблокаторы). Для него характерны побочные эффекты β -адреноблокаторов, в то время как побочных эффектов, свойственных амиодарону, он не вызывает.

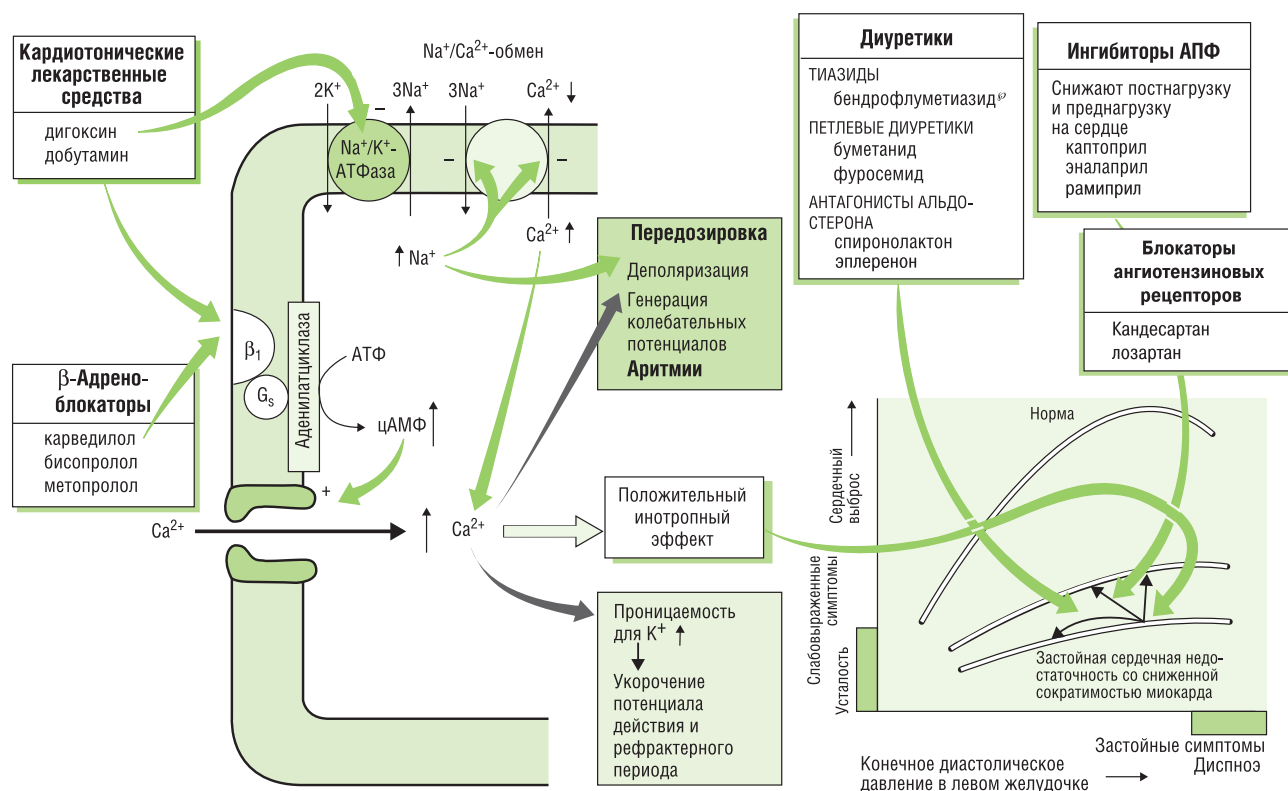
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЯХ

ЛС IB класса инактивируют потенциалзависимые Na^+ -каналы. Внутривенное введение **лидокаина** используют для купирования желудочковых аритмий, обычно возникающих после острого инфаркта миокарда. В отличие

от препаратов IA класса, блокирующих открытые Na^+ -каналы, лидокаин в основном блокирует неактивные Na^+ -каналы. В норме влияние лидокаина на сердечную мышцу выражено крайне слабо из-за его быстрой диссоциации ($<0,5$ с) от Na^+ -каналов, восстанавливающихся после диастолы. Однако в ишемизированных зонах восприимчивость к лидокаину возрастает, поскольку гипоксия вызывает деполяризацию мембран и усиливает аритмогенную активность (а потому многие Na^+ -каналы неактивны).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При полной блокаде работы сердца или при серьёзных тахиаритмиях необходима имплантация искусственных водителей ритма. При нормальных размерах левого предсердия восстановление синусового ритма у большинства пациентов с предсердными аритмиями происходит после электрической дефибрилляции, однако после этого у 60% людей в течение 1 года возникает рецидив даже при проведении поддерживающего лечения дизопирамидом. В таких случаях эффективным методом лечения наджелудочковых аритмий служит хирургическое иссечение эктопического очага или пучков Гиса, которое безопаснее проводить посредством электродов интракардиального катетера (внутриполостное иссечение). В результате происходит атриовентрикулярная блокада, поэтому необходима имплантация постоянного искусственного водителя ритма. У пациентов с риском развития угрожающих жизни тахиаритмий возможно имплантирование автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов.



Сердечная недостаточность — патологическое состояние, при котором сердечный выброс не в состоянии обеспечить нормальной перфузии органов и тканей (при адекватном кровенаполнении сердца). Для данного заболевания характерны следующие симптомы: усталость, отеки, одышка и быстрая утомляемость. Застойная сердечная недостаточность обычно возникает при нарушении функционирования обоих отделов сердца, что приводит к образованию отека лёгких и периферических отеков. Причины сердечной недостаточности — гипертония, пороки сердца, кардиомиопатия и, наиболее часто, ишемическая болезнь сердца. Снижение сердечного выброса при сердечной недостаточности приводит к усилению симпатической иннервации. При этом возрастают частота и сила сердечных сокращений. Для поддержания кровяного давления происходит увеличение резистентности сосудов, что вызывает ещё большее снижение сердечного выброса (из-за повышения постнагрузки). Уменьшение кровотока в почках приводит к выбросу ренина и повышению концентрации ангиотензина и альдостерона в плазме крови. Задержка воды и ионов Na⁺ увеличивает объём циркулирующей крови, повышая преднагрузку (центральное венозное давление) и вероятность возникновения отеков. Эти компенсаторные механизмы вначале помогают поддерживать сердечный выброс, но в дальнейшем приводят к повышающим смертность изменениям (например, патологическая гипертония желудочков). Только ЛС, угнетающие вовлечённые в компенсаторные механизмы нейrogормоны, повышают выживаемость пациентов с хронической сер-

дечной недостаточностью (например, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы).

Лечение лёгкой сердечной недостаточности обычно начинают с приёма диуретиков (обычно петлевые диуретики, глава 14). Это приводит к увеличению экскреции натрия и воды, снижению ОЦК и преднагрузки (изогнутая стрелка, правый рисунок), облегчает симптомы отека легких и периферических отеков. Ингибиторы АКФ (верх справа) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (для тех, кто не переносит ингибиторы АПФ из-за кашля; внизу справа) снижают нагрузку на сердце (диагональная стрелка, правый рисунок). Многочисленные клинические испытания показали, что они уменьшают симптомы заболевания, замедляют прогрессирование, увеличивают продолжительность жизни пациентов с сердечной недостаточностью. При стабильном состоянии пациентов бета-блокаторы уменьшают смертность, но назначаются с осторожностью (начиная с низких доз с последующим увеличением), так как в противном случае за счет негативного инотропного действия могут усилиться симптомы сердечной недостаточности. При более тяжелых формах сердечной недостаточности эффективны антагонисты альдостерона, спиронолактон и эплеренон. Может быть добавлен дигоксин, обладающий положительным инотропным действием (верх слева). Инотропные средства увеличивают силу сердечных сокращений (вертикальная стрелка, правый рисунок) за счет увеличения концентрации кальция в цитозоле, что происходит при каждом сердечном сокращении (верх слева). Дигоксин увеличивает концентрацию вну-

триклеточного кальция за счет угнетения мембранной Na/K-АТФазы. Дигоксин ранее применялся широко при сердечной недостаточности, особенно сопровождаемой фибрилляцией предсердий, однако увеличение смертности из-за аритмогенного действия ограничило его применение в настоящее время.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Расширение вен уменьшает преднагрузку, а расширение артерий — постнагрузку на сердце. Ослабление сосудистого тонуса уменьшает активность и потребность в кислороде при сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ [**каптоприл**, **эналаприл** (см. гл. 15)] — наиболее подходящие сосудорасширяющие средства при сердечной недостаточности. Они снижают резистентность как артерий, так и вен, угнетая сосудосуживающий эффект ангиотензина II, часто выявляемый при сердечной недостаточности. Сердечный выброс возрастает, и происходит усиление кровотока в почках (в результате снижения реноваскулярного сопротивления). Позднее из-за сниженной выработки альдостерона (ангиотензин II служит стимулятором выброса альдостерона) усиливается выведение из организма воды и ионов Na^+ , что приводит к снижению объема циркулирующей крови и венозного возврата. Ингибиторы АПФ также ослабляют действие ангиотензина на сердце. В настоящее время не доказана способность антагонистов ангиотензина (лозартан) оказывать тот же терапевтический эффект, что и у ингибиторов АПФ. Другие сосудорасширяющие ЛС (изосорбида мононитрат, гидралазин) используют только при противопоказаниях к применению ингибиторов АПФ.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

На самом деле β-адреноблокаторы снижают сократимость миокарда и могут ухудшать течение сердечной недостаточности. Однако при длительном применении они улучшают выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку уменьшают повреждающее воздействие гиперактивной симпатической нервной системы. Для предотвращения побочных эффектов лечение начинают с низких доз, которые постепенно увеличивают в течение месяцев и недель. **Карведилол**, **биспролол** и **метопролол**, применяемые в комбинации с ингибиторами АПФ и диуретиками в течение 1 года, способствовали снижению смертности с 11–17% до 7–12%.

ИНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (УСИЛИВАЮЩИЕ СИЛУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ)

Дигоксин, гликозид, экстрагируемый из листьев наперстянки (*Digitalis*), является одним из важнейших инотропных препаратов.

Эффекты дигоксина и его терапевтическое действие

Дигоксин увеличивает силу сердечных сокращений при сердечной недостаточности. Данный эффект подвергают сомнению при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синусовым ритмом. Однако последние клинические исследования доказали, что дигоксин облегчает симптомы сердечной недостаточности у уже принимающих диуретики и ингибиторы АПФ па-

циентов. Дигоксин особенно эффективен при вызванной мерцательной аритмией сердечной недостаточности (см. гл. 17).

Механизм действия

Дигоксин угнетает мембранную Na^+/K^+ -АТФазу (●), которая обеспечивает транспорт ионов Na^+ и K^+ через мембрану клеток сердечной мышцы. При этом возрастает внутриклеточное содержание ионов Na^+ и, как следствие, происходит увеличение внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} (что в свою очередь усиливает силу сокращений миокарда). В результате снижения градиента ионов Na^+ вдоль мембраны повышается внутриклеточное содержание ионов Ca^{2+} , обусловленное снижением выведения ионов Ca^{2+} при обменном транспорте $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (○) (происходит во время диастолы).

Дигоксин и ионы K^+ конкурируют за «рецепторы» (Na^+/K^+ -АТФаза) на внешней стороне клеточной мембраны кардиомиоцитов, а потому действие дигоксина может опасно возрастать при гипокалиемии, которая возникает при использовании диуретиков.

Электрофизиологические эффекты

Электрофизиологические эффекты — результат ряда прямых и не прямых взаимодействий.

Прямое действие (на рисунке внизу □)

В клетках предсердий и желудочков происходит укорочение потенциала действия и рефрактерного периода в результате активации калиевых каналов повышенным внутриклеточным содержанием ионов Ca^{2+} . Токсическая концентрация дигоксина (на рисунке сверху ■) вызывает деполяризацию мембраны (угнетая натриевый насос) и возникновение деполяризованных постпотенциалов, следующих за нормальными потенциалами действия (вызываемыми увеличением содержания ионов Ca^{2+} внутри клетки). Если постпотенциалы достигают пороговой величины, возникают потенциалы действия, которые вызывают эктопическое сокращение. При повышении токсичности происходит учащение эктопических сокращений, вызывающее самоподдерживающуюся аритмию (желудочковую тахикардию), способную привести к фибрилляции желудочков.

Непрямое действие

Дигоксин усиливает центральную активность блуждающего нерва и облегчает мускариновую проводимость в сердце. Это приводит к:

- замедлению сердечного ритма;
- снижению атриовентрикулярной проводимости;
- продлению эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла.

Эти эффекты используют при лечении мерцательной аритмии (см. гл. 17), однако при высоких токсических дозах может произойти атриовентрикулярная блокада.

Действие на другие органы

Дигоксин оказывает воздействие на все возбуждаемые ткани. Его кардиоселективность — результат выраженной зависимости функции миокарда от тока Na^+ . Наиболее распространённое экстракардиальное действие

дигоксин оказывает на пищеварительную систему, вызывая анорексию, тошноту, рвоту или диарею. Эти эффекты частично обусловлены действием дигоксина на гладкую мускулатуру кишки, а частично являются результатом стимуляции блуждающего нерва и хеморецепторов. Менее распространены такие осложнения, как спутанность сознания и психоз.

Токсичность

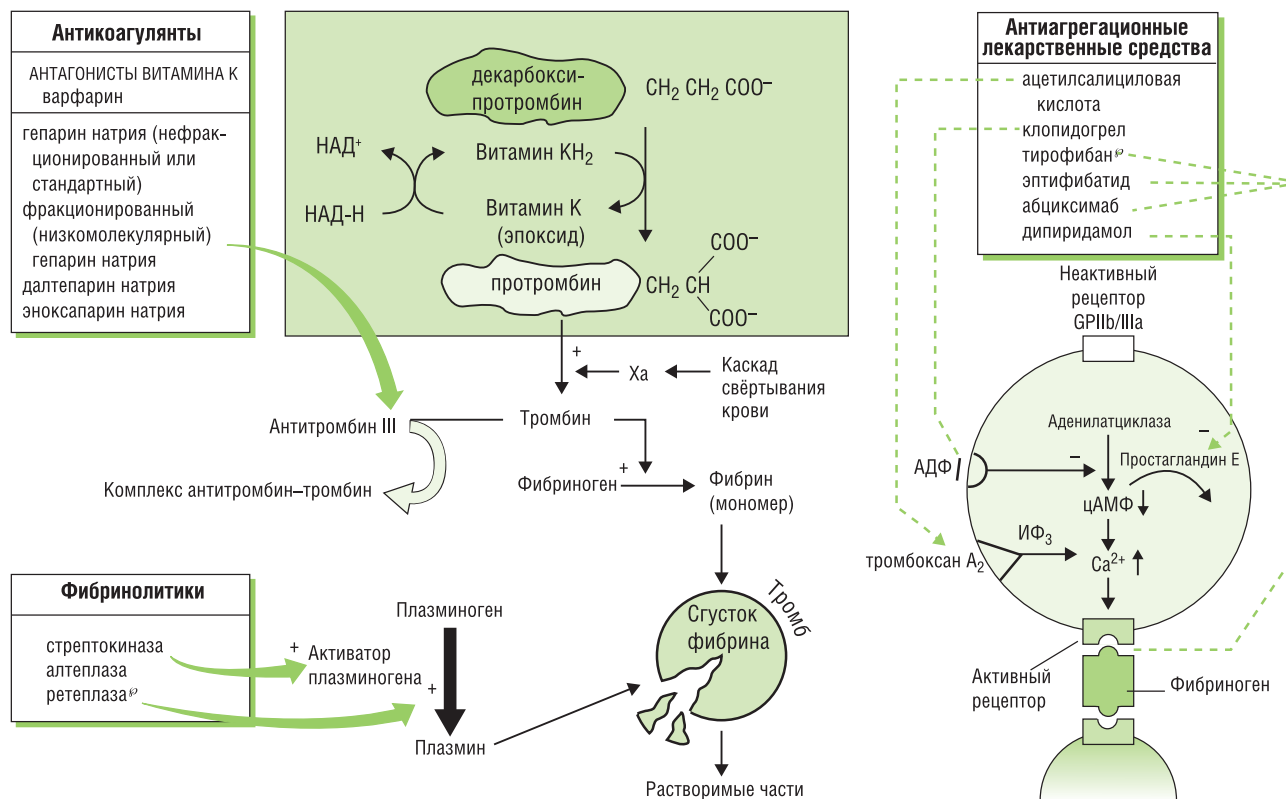
Токсичность дигоксина наблюдают довольно часто (аритмии возникают при концентрации, превышающей терапевтическую в два или три раза). Из-за тяжести осложнений лечение может потребовать отмены ЛС, приёма K^+ -содержащих ЛС, противоаритмических ЛС (фенитоина, лидокаина) или, при очень тяжёлой интоксикации, дигоксинспецифических антител (Fab-фрагментов).

СИМПАТОМИМЕТИКИ

Данные ЛС стимулируют β -адренорецепторы в сердце или активируют аденилатциклазу при помощи G-белка (слева). В результате возрастает содержание цАМФ, ак-

тивирующей цАМФ-зависимую протеинкиназу (фосфорилирует Ca^{2+} -каналы L-типа и повышает вероятность их открытия). Этот процесс усиливает поступление ионов Ca^{2+} в клетку, тем самым увеличивая силу сокращений миокарда. В отличие от дигоксина, применение которого не влияет на выживаемость пациентов, другие ЛС, обладающие положительным инотропным эффектом, смертность повышают. По этой причине инотропные ЛС негликозидной структуры используются в течение короткого периода времени или у пациентов, которым предстоит пересадка сердца. **Добутамин** применяют внутривенно при тяжёлой острой сердечной недостаточности. Он стимулирует β -адренорецепторы в сердце и усиливает его сократимость, при этом слабо влияя на частоту сокращений. Более того, воздействие на β_2 -адренорецепторы вызывает расширение сосудов. **Допамин**, применяемый внутривенно в малых дозах у здоровых добровольцев, усиливает перфузию в почках за счёт стимуляции дофаминовых рецепторов в сосудах почек. Допамин в малых дозах (в сочетании с добутином) применяют для лечения кардиогенного шока, при котором обычно наблюдают ухудшение функции почек.

Лекарственные средства, влияющие на свёртываемость крови



В центре рисунка показан последний этап каскада реакций, в результате которых происходит образование тромба. В венах (где скорость кровотока снижена) тромб (●) состоит из волокон фибрина, пронизанных тромбоцитами и эритроцитами. **Антикоагулянты** (на рисунке вверху слева), в частности гепарин и варфарин, широко применяют для профилактики и лечения тромбоза вен и тромбоземболии (например, при тромбозе глубоких вен, мерцательной аритмии, для профилактики постоперационных тромбозов и у пациентов с искусственными клапанами сердца). Основные побочные действия антикоагулянтов — кровотечения.

Гепарин — ЛС короткого действия, применяемое инъекционно. Его противосвёртывающий эффект проявляется в присутствии антитромбина III (ингибитор протеаз в крови), образующего комплекс с тромбином в соотношении 1:1 (⇔). Гепарин повышает скорость образования этого комплекса в 1000 раз, вызывая быструю инактивацию тромбина. Комплекс гепарин—антитромбин III также угнетает фактор Ха и некоторые другие факторы свёртываемости крови. Низкомолекулярные комплексы гепарина с антитромбином угнетают лишь фактор Ха. Гепарин проявляет свою активность как *in vivo*, так и *in vitro*.

Варфарин эффективен при пероральном применении. Варфарин — производное кумарина; по своей структуре сходен с витамином К. Варфарин блокирует витамин К-зависимое γ -карбоксилирование глутаминовой кислоты (вверху), в результате чего происходит образование неактивных факторов свёртываемости крови

(VII, IX, X) и протромбина II. Эти факторы не вызывают свёртывания, поскольку только γ -карбоксилирование придаёт им Ca^{2+} -связывающие свойства, необходимые для образования активного белкового каталитического центра. Оральные антикоагулянты эффективны только *in vivo*, и их противосвёртывающий эффект начинает проявляться через 2–3 дня. Таким образом, при необходимости быстрого эффекта нужно добавление гепарина натрия.

Антикоагулянты менее эффективны при предотвращении артериальных тромбозов, так как в сосудах с быстрым кровотоком тромб формируют главным образом тромбоциты и он содержит меньше фибрина. **Антиагреганты** (на рисунке справа) снижают агрегацию тромбоцитов и уменьшают вероятность артериального тромбоза. Бляшки при атеросклерозе артерий (наиболее подвержены деструкции) имеют большое богатое липидами ядро, покрытое тонкой фибриновой оболочкой. Разрушение оболочки обнажает субэндотелиальный коллаген, активирующий тромбоциты и вызывающий агрегацию. При этом происходит выброс тромбоксана A_2 , аденозиндифосфата (АДФ) и 5-НТ (на рисунке справа), способствующих дальнейшей агрегации тромбоцитов, сужению сосудов и активации механизмов свёртываемости крови. Противотромбоцитарные ЛС, в частности ацетилсалициловая кислота, снижают риск возникновения инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией, а также смертность пациентов, перенёсших инфаркт миокарда. Они также уменьшают риск возникновения инсульта у пациентов с преходя-

щим ишемическим нарушением мозгового кровообращения.

Фибринолитические ЛС (на рисунке слева внизу) применяют внутривенно. Они быстро разрушают тромб, активируя превращение пламиногена в плазмин (↓) — протеолитический фермент, растворяющий фибрин и тем самым разрушающий тромб. Тромболитические ЛС (особенно стрептокиназу) широко применяют в сочетании с ацетилсалициловой кислотой при лечении инфаркта миокарда, что помогает снизить смертность пациентов. Лечебный эффект возрастает, если ЛС применяют в течение первых 90 мин после инфаркта миокарда, и значительно ослабевает при использовании его по истечении 24 ч. Поэтому лучше быстро ввести имеющееся тромболитическое ЛС, нежели потратить время на его выбор.

Тромбом называют нежелательный сгусток крови в просвете сосуда. Тромбоз в основном возникает в местах с замедленным кровотоком, поскольку это позволяет накапливаться активным факторам свёртываемости крови. Наиболее часто наблюдают послеоперационные тромбозы вен нижних конечностей. Иногда происходят отрывы частей тромба, и ток крови разносит их по организму, закупоривая сосуды (эмболия), что представляет серьёзную опасность (например, тромбоэмболия лёгочных сосудов). При мерцательной аритмии нарушение сокращения предсердий вызывает застой крови и способствует образованию тромба, что может привести к инсульту (тромбоэмболии сосудов головного мозга).

ПРОТИВОСВЁРТЫВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Гепарин — эндогенное высокомолекулярное (5–15 кДа) производное глюкозаминогликана, обладающее сильными кислотными свойствами. Подкожное или продолжительное внутривенное введение гепарина снижает вероятность тромбоза глубоких вен у пациентов, перенёвших хирургические операции или восстанавливающихся после инфаркта миокарда или инсульта.

Основной побочный эффект гепарина натрия — кровотечение. Благодаря непродолжительности действия этого ЛС (4–6 ч) кровотечение можно контролировать его отменой. При необходимости действие гепарина натрия может быть нейтрализовано внутривенным введением Протамина* — связывающего гепарин натрия белка с ярко выраженными основными свойствами. Иногда гепарин натрия вызывает аллергические реакции и тромбоцитопению.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) имеют более длительный период полувыведения, чем обычный гепарин. У них есть свои преимущества:

- возможность применения один раз в сутки при подкожном введении;
- отсутствие необходимости наблюдаться у лечащего врача при использовании в профилактических дозах.

Фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, связывающимся с высокой специфичностью и ингибирующим фактор Ха. Он может превосходить НМГ.

Варфарин хорошо всасывается в ЖКТ, однако его противосвёртывающий эффект наступает лишь на 2–3-й день применения, когда инаktivированные факторы свёртываемости крови постепенно заменяют активные. Варфарин имеет длительный период полувыведения (около 40 ч), а нормализация протромбинового индек-

са происходит через 5 сут после прекращения приёма ЛС. В печени происходит расщепление варфарина до неактивного 7-гидроксиварфарина. ЛС, усиливающие микросомальное окисление в печени (барбитураты, карбамазепины), снижают противосвёртывающий эффект варфарина, а потому при их отмене могут возникать кровотечения и кровоизлияния. ЛС, угнетающие ферменты печени, снижают метаболизм варфарина и усиливают его действие (циметидин, этанол, метронидазол). Действие варфарина можно устранить введением факторов свёртываемости крови (или свежезамороженной плазмы, содержащей свёртывающие элементы). При тяжёлой передозировке применяют внутривенные инъекции витамина К (фитоменадион[®]), действие которого проявляется через 6–12 ч.

Дабигатран является прямым ингибитором, эффективным при приеме внутрь. Его преимуществом является быстрое начало действия и не требует мониторинга.

ПРОТИВОТРОМБОЦИТАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Возрастание содержания Ca^{2+} в цитоплазме — ключевой процесс в активации и агрегации тромбоцитов. Это вызывает конформационные изменения неактивных GPIIb/IIIa-рецепторов на плазматической мембране, повышая их сродство к фибриногену, формирующему связи между тромбоцитами и вызывающему их агрегацию. Тромбоксан A_2 , тромбин и 5-НТ активируют фосфолипазу C, в результате чего ИФ₃ стимулирует высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. АДФ угнетает аденилатциклазу, при этом снижение концентрации цАМФ повышает содержание Ca^{2+} в цитоплазме. Все противотромбоцитарные ЛС тем или иным способом угнетают эти Ca^{2+} -зависимые механизмы агрегации тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота уменьшает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и повышает выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда. Она также уменьшает вероятность инсульта у пациентов с преходящими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Лечебный эффект ацетилсалициловой кислоты при тромбоэмболии заключается в подавлении синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Тромбоксан A_2 — активный стимулятор агрегации тромбоцитов. Эндотелиальные клетки сосудистой стенки продуцируют простагландин (простагландин I_2) — физиологический антагонист тромбоксана A_2 . Простагландин стимулирует различные рецепторы на поверхности тромбоцитов и активирует аденилатциклазу. В результате возрастает содержание цАМФ, происходит уменьшение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме и угнетение агрегации тромбоцитов. Необратимо угнетая циклооксигеназу (ЦОГ) (см. гл. 32), ацетилсалициловая кислота блокирует синтез тромбоксана A_2 . В отличие от клеток эндотелия сосудов тромбоциты не могут синтезировать новый фермент, а потому небольшая доза (75–300 мг ацетилсалициловой кислоты в день) оказывает избирательное ингибирование ЦОГ на протяжении всего интервала между приёмами ЛС. Таким образом, происходит смещение равновесия между про- и антиагрегационным эффектом простагландина и агрегационным действием тромбоксана A_2 в сторону первого. **Клопидогрел** угнетает агрегацию, необратимо блокируя эффекты АДФ в тромбоцитах. Он служит синергистом ацетилсалициловой кислоты при совместном приме-

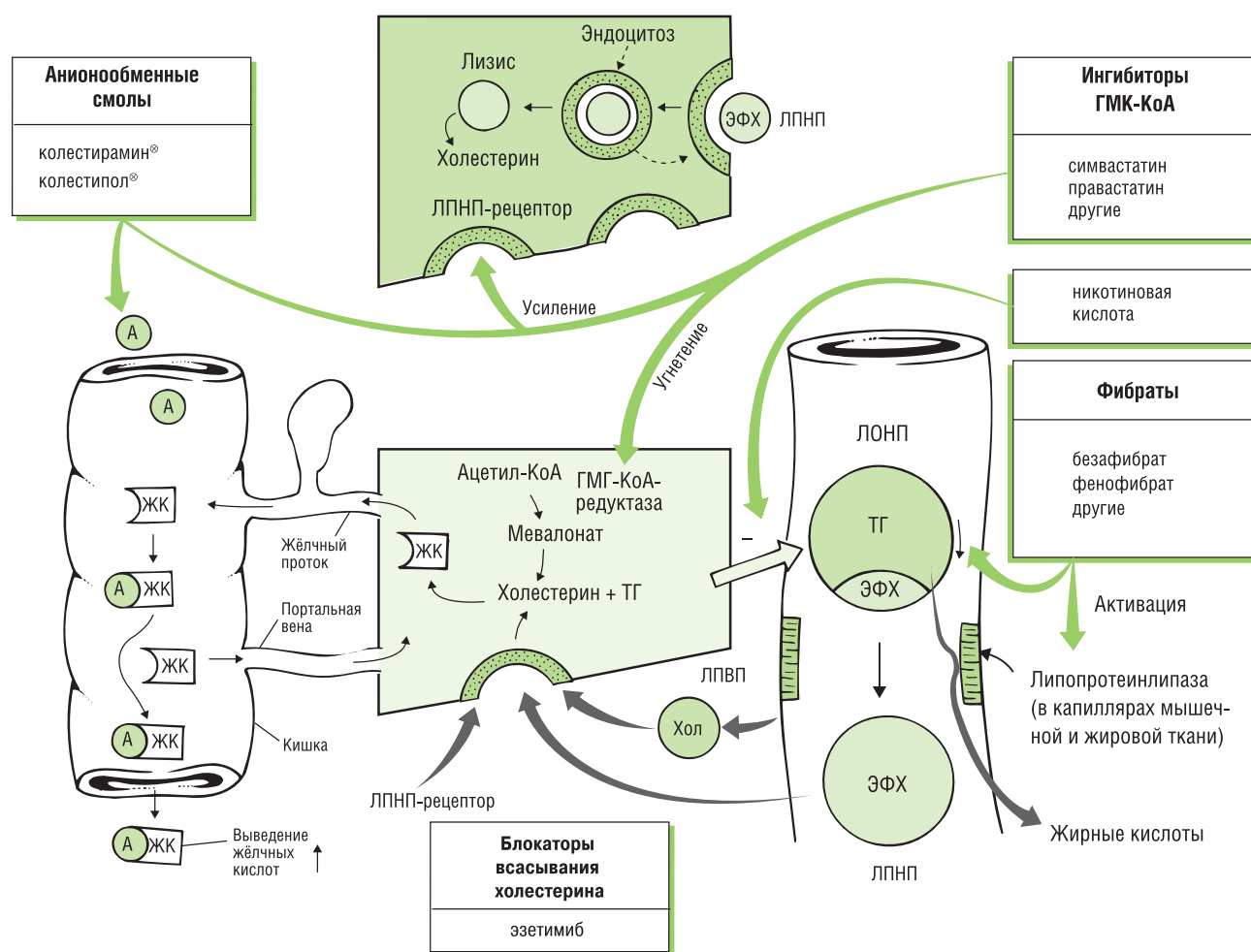
нии, обладая относительно слабым антиагрегационным эффектом в отдельности. **Клопидогрел** также используют при наличии противопоказаний к приёму ацетилсалициловой кислоты. **Эптифибатид**, **тирофибан**[®] и **абиксимаб** (моноклональное антитело) угнетают агрегацию тромбоцитов, связываясь с IIb/IIIa-рецепторами гликопротеинов. Эти ЛС применяют внутривенно в комплексе с ацетилсалициловой кислотой и гепарином натрия для предотвращения инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией, которым предстоит чрескожная транслюминальная (чреспросветная) коронарная ангиопластика. **Дипиридамол** используют в комбинации с варфарином для профилактики тромбообразования после протезирования клапанов сердца, хотя существуют сомнения в эффективности данного лечения. Предполагают, что дипиридамол уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышая концентрацию цАМФ, угнетающего фосфодиэстеразу, но при этом способного стимулировать аденилатциклазу.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Фибринолитические ЛС широко используют при инфаркте миокарда для разрушения тромбов, блокирующих коронарные артерии. Эти ЛС вводят внутривенно, и они нормализуют кровоток в 50% артерий (если введены в течение первых 3 ч). Также при инфаркте миокарда

эффективно применение ацетилсалициловой кислоты в комплексе с тромболитическими ЛС. Основные побочные эффекты тромболитиков — тошнота, рвота, кровотечение и (при использовании стрептокиназы) аллергические реакции. Кровотечение обычно происходит в месте введения ЛС, но иногда возможно развитие инсульта. **Стрептокиназа** не является ферментом; она взаимодействует с циркулирующим в крови плазминогеном, формируя активный комплекс, участвующий в процессе превращения плазминогена в плазмин. Поскольку кровь содержит избыток ингибиторов плазмينا (нейтрализуют циркулирующий плазмин), кровотечения обычно не возникает. Внутри тромба концентрация ингибиторов плазмينا низка, а потому стрептокиназа обладает некоторой избирательностью к сгусткам крови.

Алтеплаза — препарат человеческого тканевого активатора плазминогена, производимый по технологии рекомбинантных ДНК. Она не вызывает аллергических реакций и может быть использована для лечения больных, недавно перенёвших стрептококковую инфекцию или имеющих противопоказание ко вторичному приёму стрептокиназы (пациенты, у которых повторное введение ЛС может оказаться неэффективным из-за высокой концентрации нейтрализующих антител или у которых высок риск развития анафилаксии). В отличие от стрептокиназы, комбинированное лечение гепарином натрия и алтеплазой усиливает лечебный эффект, но повышает вероятность инсульта.



Липиды (например, триглицериды и эфиры холестерина) нерастворимы в воде, и их транспорт в плазме крови происходит в составе частиц (**липопротеины**) с гидрофильной оболочкой, состоящей из фосфолипидов и чистого холестерина. Этот поверхностный слой стабилизируют один или несколько **аполипопротеинов**, которые также выполняют функцию лигандов к поверхностным **рецепторам** клеток. Синтез примерно $\frac{2}{3}$ липопротеинов плазмы крови происходит в печени (на рисунке внизу посередине). Триглицериды (ТГ) секретируются (печенью) в кровь в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) ($\Rightarrow$). В эндотелии капилляров мышечной и жировой ткани происходит синтез фермента липопротеинлипазы (липла), гидролизующего триглицериды до жирных кислот. Они проникают в мышечные волокна (в качестве источников энергии) или депонируются в жировой ткани. Остальные частицы, содержащие преимущественно эфиры холестерина (ЭФХ), называют липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Печень и некоторые другие клетки имеют на своей поверхности рецепторы к ЛПНП (ЛПНП-рецептор), удаляющие их из плазмы путём эндоцитоза (на рисунке сверху). Захват ЛПНП клетками печени — основной механизм контроля их содержания в плазме.

В клетках слизистой оболочки кишки происходит эстерификация пищевых жирных кислот и холестерина, а также образование хиломикронов, попадающих в плазму крови через грудной лимфатический проток. Жирные кислоты гидролизуются липопротеинлипазами, а остатки триглицеридов захватывают клетки печени.

Существует прямая связь между концентрацией холестерина (Хол) в плазме крови (в составе ЛПНП) и развитием **атеросклероза** в средних и крупных артериях. Лечение, уменьшающее количество ЛПНП и повышающее содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), препятствует развитию атеросклероза коронарных сосудов. **Гиполипидемические ЛС** наиболее часто используют для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца или со множеством факторов риска её развития либо с наследственной гиперхолестеринемией. **Анионообменные смолы** (на рисунке сверху слева, А) взаимодействуют с желчными кислотами (ЖК), которые при этом не всасываются в кишечнике, и тем самым усиливают выведение холестерина. **Статины** — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (на рисунке сверху справа) — снижают синтез холестерина в печени. Угнетение синтеза холестерина, вызванное смолами

и статинами, стимулирует компенсаторную реакцию, в результате которой возрастает количество рецепторов к ЛПНП в печени и падает концентрация холестерина в плазме крови. Никотиновая кислота (на рисунке справа в центре) угнетает выброс липопротеинов очень низкой плотности в печени, а фибраты (на рисунке внизу справа) снижают уровень триглицеридов, стимулируя липопротеинлипазу. Эзетимиб — первый представитель нового класса ЛС, который селективно ингибирует всасывание холестерина в кишечнике.

Липопротеины классифицируют в зависимости от их плотности, которую определяют методом ультрацентрифугирования. Более крупные частицы (хиломикроны, липопротеины промежуточной и очень низкой плотности) имеют меньшую плотность и не обладают атерогенными свойствами из-за больших размеров (20–500 нм), препятствующих их проникновению в стенки сосудов. ЛПНП (диаметр 5–12 нм) могут с лёгкостью проникать в повреждённые стенки артерий и составляют основную причину развития атеросклероза. ЛПВП имеют наименьший диаметр (2–12 нм). Эпидемиологические исследования показали, что при высоком содержании ЛПВП уменьшается риск развития атеросклероза. ЛПВП поглощают избыток незатерифицированного холестерина из клеток и из липопротеинов, которые, потеряв триглицеридную часть, имеют большое количество поверхностных компонентов (в том числе и холестерина). При эстерификации холестерин становится менее полярным, что усиливает его гидрофобные свойства и заставляет перемещаться ближе к липофильному ядру, позволяя поверхностным рецепторам связать большее количество холестерина. Эфиры холестерина попадают в печень. Удаление холестерина с поверхности сосудистых стенок при помощи ЛПВП — основа их антиатерогенного действия.

Гиперлипидемии. Первичные дислипидемии возникают при увеличении содержания холестерина или триглицеридов, вторичные — в результате различных заболеваний (например, сахарного диабета или гипотиреоза). Наиболее распространённая патология — гиперхолестеринемия. Она может быть наследственной (около 5% случаев), но в основном причина возникновения этого заболевания не известна. Основной подход к лечению гиперлипидемий (за исключением тяжёлых и наследственных форм) — диета (уменьшение количества потребляемых жиров и сбалансированное питание, направленное на достижение оптимальной массы тела).

Атеросклероз. В настоящее время до конца не известно, каким образом атеросклеротические бляшки возникают на стенках артерий. Предполагают, что этому процессу способствует турбулентный поток крови, вызывающий локальные разрушения интимы сосудов. Холестериновые бляшки, выступающие в просвет сосудов, богаты холестерином и имеют покрытое фиброзной оболочкой липофильное ядро. При разрушении оболочки субинтима начинает притягивать тромбоциты, инициируя процесс тромбообразования. Закупорка артерии может вызвать нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда или инсульт. Эпидемиологические исследования показали прямую зависимость между концентрацией холестерина в плазме крови (в составе ЛПНП) и атеросклерозом коронарных сосудов, тяжесть и обширность которого усугубляется различными факторами риска (например, табакокурение, гипертензия, диабет, наследственные или приобретённые заболевания сердца и гипертрофия левого желудочка).

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины) — наиболее важные гиполипидемические ЛС. Они очень эффективно снижают общий уровень холестерина и ЛПНП, а также уменьшают вероятность развития ишемической болезни сердца и смертность. Побочные эффекты статинов выражены слабо, а потому в настоящее время их относят к препаратам выбора. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы блокируют синтез холестерина в печени (расходуется большая часть ЛС). Чтобы нормализовать синтез холестерина (даже в присутствии ЛС), возрастает экспрессия фермента. Одновременно снижение уровня холестерина в гепатоцитах вызывает увеличение числа рецепторов ЛПНП, в результате чего возрастает клиренс (захват) холестерина из плазмы крови. Доказательством того, что статины уменьшают концентрацию холестерина в плазме крови и увеличивают количество рецепторов ЛПНП, служит отсутствие действия этих ЛС у людей с врождённой гомозиготной гиперхолестеринемией (ввиду отсутствия рецепторов ЛПНП).

Побочные эффекты возникают редко, и в основном для них характерна миопатия. Вероятность миопатии возрастает при комбинировании статинов с никотиновой кислотой или фибратами. Статины противопоказаны при беременности, поскольку холестерин служит необходимым элементом для развития плода.

Анионообменные смолы. Холестирамин[®] и колестипол[®] применяют в виде растворимых в воде порошков. Повышение экскреции жёлчных кислот вызывает усиление их синтеза из холестерина. Снижение уровня холестерина в печени вызывает компенсаторное повышение активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы и увеличение количества рецепторов ЛПНП. Это основной механизм действия, посредством которого анионообменные смолы уменьшают концентрацию холестерина в плазме крови, поскольку они неэффективны при лечении людей с врождённой гомозиготной гиперхолестеринемией.

По причине того, что всасывания анионообменных смол не происходит, они оказывают побочное действие на работу кишки, вызывая вздутие, дискомфорт, диарею или запор.

Никотиновая кислота угнетает выброс липопротеинов очень низкой плотности, вследствие чего уменьшается содержание триглицеридов в плазме крови (на 30–50%). Также она уменьшает концентрацию холестерина (на 10–20%) и увеличивает содержание ЛПВП. Данное ЛС — первое гиполипидемическое ЛС, благодаря которому удалось снизить смертность пациентов с ишемической болезнью сердца, однако его использование ограничено рядом побочных эффектов (например, головокружение, учащённое сердцебиение и покраснение лица, вызванное усилением выброса простагландинов). В настоящее время никотиновую кислоту практически не применяют.

Фибраты (гемфиброзил[®], безафибрат) умеренно уменьшают количество ЛПНП (примерно на 10%) и увеличивают количество ЛПВП (примерно на 10%). Они вызывают заметное уменьшение концентрации триглицеридов в плазме крови (в среднем на 30%). Фибраты действуют в качестве лигандов пероксисомальных про-

лифераторактивированных α -рецепторов (PPAR- α), рецепторов транскрипции и стимулируют действие липопротеинлипазы. Фибраты — препараты выбора при лечении пациентов с очень высоким содержанием триглицеридов в плазме крови, у которых высок риск возникновения панкреатита.

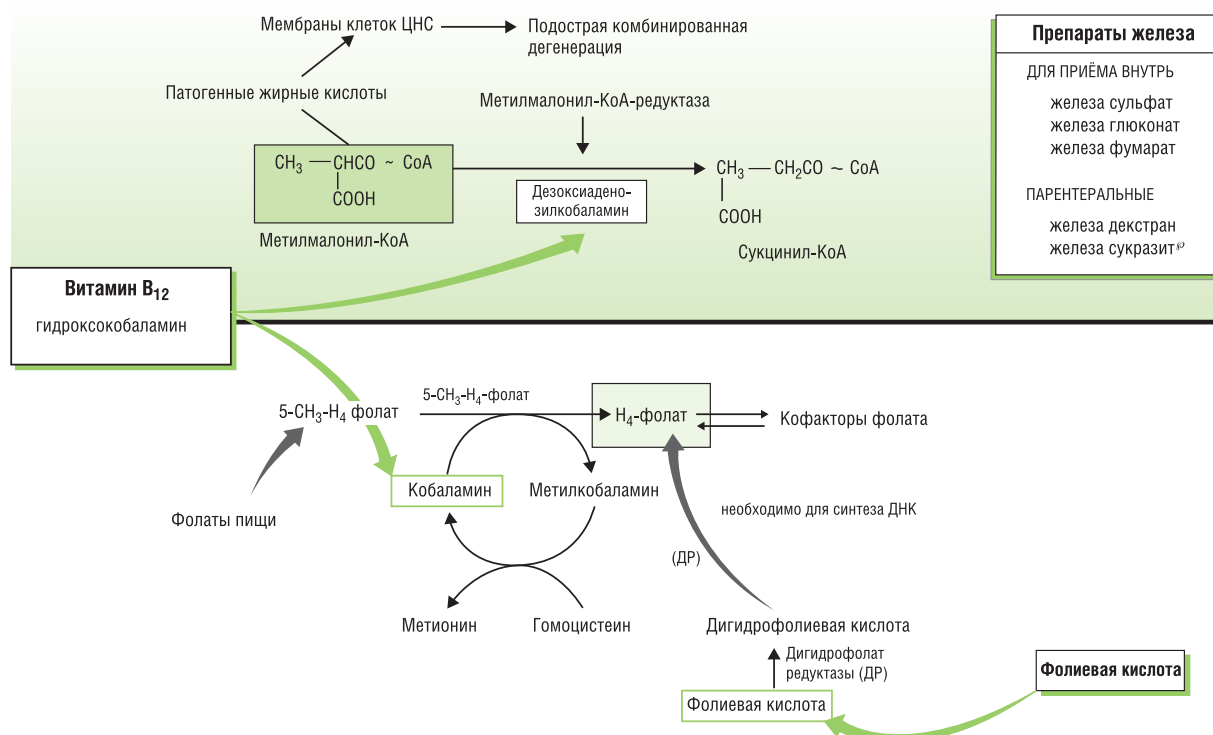
Побочные эффекты. Все ЛС данной группы вызывают миозитоподобный синдром. Вероятность миозита возрастает при совместном использовании ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, а потому такое лечение следует назначать с осторожностью.

Ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике. Эзетимиб угнетает всасывание холестерина (и фитостерола) и уменьшает количество холестерина в составе ЛПНП в среднем на 18%, практически не влияя на содержание холестерина в составе ЛПВП. Эзетимиб — синергист статинов, и, следовательно, его можно с успехом использовать при комбинированном лечении.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Тяжёлые гиперлипидемии не всегда поддаются лечению одним ЛС, а потому в последнее время для нормализации уровня липидов всё чаще используют комбинированное лечение. В его состав входят ЛС с разными механизмами действия (например, статины и фибраты). Несмотря на то что применение статинов с фибратами (и никотиновой кислотой) повышает риск возникновения миопатий, возрастание терапевтического эффекта более важно, чем небольшой риск развития побочных действий. Интерес к фибратам заметно возрос после проведения клинических исследований, показавших, что гемфиброзил[®] эффективен как препарат, который уменьшает вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности у мужчин с ишемической болезнью сердца, вызванной пониженным содержанием холестерина в составе ЛПВП. ЛС увеличивает количество холестерина в составе ЛПВП, не снижая при этом содержания холестерина в составе ЛПНП.

Лекарственные средства, применяемые для лечения анемий



Для поддержания нормального эритропоэза необходимы железо, витамин В₁₂ и фолиевая кислота. Дефицит одного из этих компонентов вызывает анемию. Активность эритропоэза регулируется **эритропоэтином** — гормоном, продуцируемым в почках. При хронической почечной недостаточности анемия часто возникает из-за снижения выработки эритропоэтина.

Железо необходимо для продукции гемоглобина, а его дефицит приводит к образованию мелких эритроцитов с пониженным содержанием гемоглобина (микроцитарная гипохромная анемия). Введение препаратов железа (на рисунке вверху слева) необходимо при дефиците железа, который возникает при хронических кровотечениях (меноррагия или гиперменорея), беременности (плод забирает железо у матери), различных заболеваниях кишечника (снижение всасывания железа) или у недоношенных детей (у таких детей при рождении в организме содержится очень мало железа).

Основная проблема приёма внутрь железосодержащих ЛС — частое возникновение желудочно-кишечных расстройств (побочные эффекты). Лечение продолжают до нормализации показателя гемоглобина. Затем следует лечение малыми дозами для восполнения запасов железа в организме. Дети очень чувствительны к токсическому действию железа, а потому даже небольшая доза (1 г FeSO₄) может привести к летальному исходу. Передозировку железа лечат оральным и парентеральным введением дефероксамина, способствующего выведению железа из организма (в составе хелатных комплексов).

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота необходимы для некоторых реакций нормального синтеза ДНК. Дефицит любого из этих витаминов снижает продукцию предше-

ственников эритроцитов и вызывает их патологическое созревание (мегалобластная анемия). Помимо анемии, дефицит витамина В₁₂ вызывает также дегенеративные изменения в ЦНС (подострая комбинированная дегенерация), которые могут привести к нарушениям психического и физического развития. Анемия — результат нарушения синтеза H₄-фолата (тетрагидрофолиевой кислоты; в нижней части рисунка □), а расстройства нервной системы происходят по причине накопления в клетках головного мозга метилмалонил-КоА (на рисунке вверху □).

Дефицит витамина В₁₂ возникает при нарушении его всасывания в кишке из-за недостатка внутреннего фактора (злокачественная анемия), возникающего при резекции желудка (отсутствие внутреннего фактора) или по причине различных заболеваний тонкой кишки. Поскольку дефицит в большинстве случаев вызван нарушением всасывания, приём внутрь витамина неэффективен, а потому в течение всей жизни заместительное лечение проводят инъекционно (на рисунке слева). Гидроксокобаламин — ЛС выбора, поскольку он сохраняется в крови дольше, чем уже взаимодействующий с белками крови и быстро выводимый почками цианокобаламин.

Дефицит фолиевой кислоты приводит к мегалобластной анемии, требующей приёма внутрь фолиевой кислоты (на рисунке внизу справа), и может возникать при беременности (повышение потребности в фолате) и при нарушении всасывания фолиевой кислоты (стеаторея, спру).

Длительность **нейтропении**, вызванной противоопухолевыми ЛС, может быть сокращена при использовании

рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (ленограстим). Хотя ЛС уменьшают риск развития сепсиса, они не гарантируют снижения смертности.

ЖЕЛЕЗО

Белок гемоглобин при участии соответствующих глобиновых связей формирует ядро гема, состоящее из железа. Более 90% депонированного железа в организме находится в составе гемоглобина (около 2,3 г). Некоторое количество железа (1 г) в составе феррина и гемосидерина депонировано в макрофагах, селезёнке, печени и костном мозге.

Всасывание

Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. В норме из пищи всасывается 5–10% железа (около 0,5–1 г/сут), однако при уменьшении запасов железа в организме происходит усиление его всасывания. Поглощение Fe^{2+} происходит путём активного транспорта. В плазме крови железо транспортируется в комплексе с β -глобулином трансферрином. Механизмов выведения железа из организма не существует, а его содержание контролируется изменением всасывания.

ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Для приёма внутрь используют ЛС, содержащие соли железа, что повышает эффективность его всасывания. Для синтеза гемоглобина пациентам с дефицитом железа необходимо 50–100 мг железа в сутки. Для быстрого восполнения дефицита ежедневная доза должна составлять 100–200 мг, поскольку при пероральном применении происходит абсорбция только 25% ЛС. При возникновении труднопереносимых расстройств пищеварительной системы (тошнота, боль в эпигастрии, диарея, запор) необходимо снизить дозу. Такое лечение способно полностью восполнить дефицит железа, но требует больше времени.

Парентеральные препараты железа не сокращают времени, необходимого для нормализации уровня гемоглобина в крови, а потому их применяют, только если пероральное введение оказалось неэффективным по причине продолжающихся тяжёлых кровопотерь, нарушения всасывания или несоблюдения предписаний врача.

Железа [III] гидроксид декстран — комплекс $\text{Fe}(\text{OH})_3$ с декстраном, железа [III] гидроксид + сахарозный комплекс — с сахарозой. Эти ЛС применяются внутривенно. При их использовании возможны тяжёлые осложнения, а потому необходимо всегда иметь наготове ЛС для реанимации и лечения анафилаксии.

Токсичность железа

Острое отравление происходит наиболее часто у детей при употреблении большого количества таблеток. Для него характерен некротический гастроэнтерит, сопровождающийся болью в животе, рвотой, кровавым поносом и, позднее, шоковым состоянием. Даже после видимого улучшения состояния могут наступить ацидоз, кома и смерть.

ВИТАМИН B_{12}

При мегалобластной анемии нарушается синтез ДНК. Замедляется деление клеток, в то время как синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков продолжается. Это приводит к образованию больших эритроцитов (макроцитов), обладающих малой продолжительностью жизни. Атом кобальта в центре структуры витамина B_{12} связывает различные лиганды, образуя кобаламины. Метилкобаламин и деоксиаденозилкобаламин^р — активные формы витамина. Все другие кобаламины неактивны и должны быть превращены в эти формы.

Всасывание витамина B_{12} (внешний фактор) происходит только в комплексе с внутренним фактором — гликопротеином, вырабатываемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка, в дистальном отделе подвздошной кишки при помощи избирательной транспортной системы. В крови транспорт витамина осуществляется в комплексе с транскобаламином II (гликопротеин плазмы крови). Злокачественная анемия возникает при дефиците внутреннего фактора, вызванном аутоантителами как к самому фактору, так и к париетальным клеткам желудка (атрофический гастрит).

Метилмалонил-КоА-мутаза

Для превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА необходим фермент метилмалонил-КоА-мутаза, требующий присутствия деоксиаденозилкобаламина. При дефиците витамина B_{12} эта реакция блокируется и происходит накопление метилмалонил-КоА, что приводит к синтезу патогенных жирных кислот, встраивающихся в мембрану нейронов и вызывающих неврологические расстройства. Их симптомы ярко выражены при дефиците витамина B_{12} . Кроме того, неврологические расстройства могут развиваться при нарушении синтеза метионина.

5- CH_3 - H_4 -фолат-гомоцистеин-метилтрансфераза превращает 5- CH_3 - H_4 -фолат и гомоцистеин в H_4 -фолат и метионин. В этой реакции кобаламины переходят в метилкобаламин. Когда дефицит витамина B_{12} блокирует эту реакцию, не происходит превращения большего количества пищевого и депонированного фолата (5- CH_3 - H_4 -фолата) в предшественники кофакторов фолата (H_4 -фолат) и возникает дефицит необходимых для синтеза ДНК кофакторов фолата. Эта реакция связывает метаболизм фолиевой кислоты и витамина B_{12} , а также объясняет способность высоких доз фолиевой кислоты улучшать состояние при анемии, не влияя при этом на дегенерацию нервной системы, вызванную дефицитом витамина B_{12} .

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Запасы фолиевой кислоты в организме сравнительно невелики (5–20 мг). Потребность в ней высока, поэтому, когда она прекращает поступать в организм, возникает её дефицит, вследствие чего довольно быстро развивается мегалобластная анемия (в течение 1–6 мес). Фолиевая кислота полностью всасывается в проксимальном отделе тощей кишки, однако пищевые фолаты представляют в основном полиглутаматы 5-метил-тетрагидрофолиевой кислоты. Перед всасыванием полиглутаматы претерпевают гидролиз до моноглутаматов 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты. В отличие от дефицита витамина B_{12} , недостаток фолиевой кислоты обычно возникает, если уменьшается потребление фолатов с пищей. Некоторые

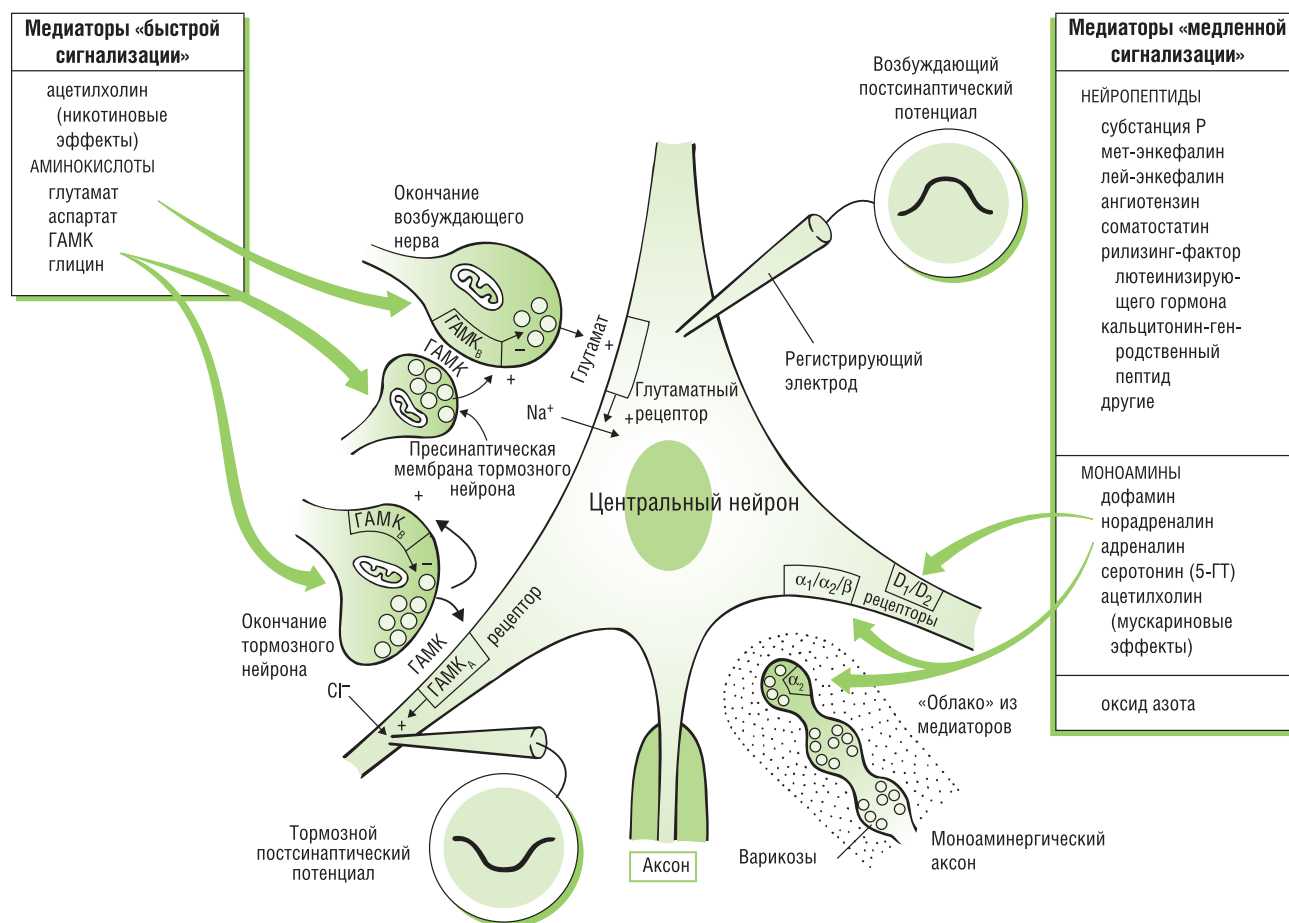
ЛС (например, фенитоин, оральные контрацептивы, изониазид) могут вызвать дефицит фолиевой кислоты, затрудняя её всасывание.

Побочных эффектов после применения фолиевой кислоты и витамина В₁₂ не выявлено. Тем не менее при дефиците витамина В₁₂ нельзя принимать только фолиевую кислоту, поскольку на фоне улучшившегося течения анемии прогрессируют дегенеративные изменения нервной системы, которые со временем могут стать необратимыми.

ЭРИТРОПОЭТИН

Гипоксия или обширная кровопотеря приводит к гиперпродукции гемоглобина и эритроцитов. Эти изменения происходят за счёт повышения концентрации циркули-

рующего эритропоэтина (гликопротеин, состоящий из 166 аминокислотных остатков). Эритропоэтин взаимодействует с рецепторами стволовых предшественников эритроцитов в красном костном мозге и усиливает транскрипцию фермента, необходимого для синтеза гема. Рекombинантный человеческий эритропоэтин существует в форме эпоэтина альфа и эпоэтина бета, не имеющих существенных клинических различий. Дарбепоэтин альфа[®] — гликозилированное производное эпоэтина альфа. За счёт более долгого периода полувыведения его можно применять реже, чем эпоэтин альфа. Эти ЛС вводят внутривенно или подкожно для коррекции анемии при хронической почечной недостаточности, развивающейся в результате длительного дефицита гормона. Эпоэтин применяют и для лечения анемии, вызванной платиносодержащими противоопухолевыми ЛС.



ЛС, воздействующие на ЦНС, применяют гораздо чаще остальных групп ЛС. Помимо своего лечебного эффекта, такие вещества, как **кофеин, алкоголь и никотин**, используют, чтобы испытать ощущение комфорта. ЛС данной группы часто вызывают зависимость при длительном применении (см. гл. 31), а потому многие из них принимают под строгим контролем.

Механизмы действия ЛС этой группы не известны, что в свою очередь отражает недостаток данных о патогенезе неврологических и психических заболеваний. Большую роль играет изучение медиаторов ЦНС, поскольку есть основания предполагать, что эти препараты оказывают своё действие на головной мозг, влияя на синаптическую передачу.

К нейромедиаторам, осуществляющим «быструю сигнализацию», относят **аминокислоты** (на рисунке слева), за исключением некоторых холинергических синапсов с преобладанием никотинчувствительных рецепторов. Глутаминовая кислота — основной возбуждающий медиатор ЦНС. Она деполяризует мембрану нейронов, повышая её проницаемость для Na^+ . Основной тормозной медиатор — **γ-аминомасляная кислота (ГАМК)**, выделяемая в $\frac{1}{3}$ всех центральных синапсов. Она гиперполяризует мембрану нейронов, увеличивая её проводимость для Cl^- и стабилизируя мембранный потенциал покоя на

уровне равновесного потенциала Cl^- . Глицин также оказывает угнетающее воздействие (в основном в спинном мозге).

Кроме системы «быстрой сигнализации» в головном мозге есть более диффузная система «медленной сигнализации», медиаторами которой служат **моноамины** (на рисунке внизу справа). Тела нейронов проецируют своё действие на различные зоны головного мозга через ветвящиеся аксоны. Влияние на множество клеточных мишеней происходит благодаря выбросу медиаторов из многочисленных участков сети варикозных расширений в окончаниях моноаминергических нейронов. Функции центральной моноаминергической системы до конца не изучены, но их нарушение приводит к развитию таких патологий, как болезнь Паркинсона, депрессия, мигрень и шизофрения.

В нейронах и нервных окончаниях ЦНС обнаружено более 40 белков (на рисункеверху справа). Убедительных доказательств их непосредственной медиаторной активности нет. Они образуют группу диффузно действующих регуляторных соединений, однако физиологическая роль большинства из них не известна.

Совсем недавно было выдвинуто предположение, что оксид азота (NO) также проявляет медиаторную активность в головном мозге.

АМИНОКИСЛОТЫ

ГАМК присутствует главным образом в тормозных вставочных нейронах ЦНС. Она быстро тормозит деятельность центральных нейронов, воздействуя на постсинаптические ГАМК_A-рецепторы, которые можно заблокировать бикакулином[®] — препаратом, вызывающим судороги. Он не блокирует некоторые рецепторы ГАМК (ГАМК_B-рецепторы), однако они могут быть избирательно активированы **баклофеном** (парахлорфенил-ГАМК). Многие ГАМК_B-рецепторы расположены в постсинаптических нервных окончаниях, и их активация вызывает угнетение выброса медиаторов (глутамата[®] или самой ГАМК). Баклофен уменьшает выброс глутамата[®] в спинном мозге и обладает спазмолитическим действием, а потому его применяют, чтобы уменьшить мышечную сократимость при рассеянном склерозе.

После высвобождения из пресинаптических нервных окончаний медиаторы-аминокислоты претерпевают инактивацию путём обратного нейронального захвата.

К ЛС, предположительно влияющим на ГАМКергическую синаптическую передачу, относят **бензодиазепины**, **барбитураты** (см. гл. 24) и противосудорожные ЛС **вигабарин**[®] и, возможно, **вальпроевая кислота** (см. гл. 25).

Глицин — тормозной медиатор вставочных нейронов спинного мозга. Его антагонист — стрихнин, а его выброс угнетается столбнячным токсином. Оба приведённых вещества вызывают судороги.

Глутамат[®] возбуждает практически все центральные нейроны, воздействуя на аминокислотные рецепторы различных типов. В зависимости от аналогов глутамата[®], вызывающих их активацию, эти рецепторы подразделяют на управляемые лигандами каинатные рецепторы, AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и NMDA (N-метил-D-аспаратат). Также существует группа метаботропных (связанных с G-белком) рецепторов. Антагонисты рецепторов NMDA (например, 2-аминофосфоновалерат) обладают противосудорожным действием, что было доказано многочисленными экспериментами на животных на моделях эпилепсии. Они также могут оказаться эффективными при инсульте, поскольку нейрональные нарушения связаны с избыточным выбросом глутаминовой кислоты. Ламотриджин — противоэпилептическое ЛС (см. гл. 25), механизм действия которого предположительно связан с угнетением выброса глутамата из пресинаптической мембраны.

МОНОАМИНЫ

Ацетилхолин — основной возбуждающий медиатор в ЦНС. Высвобождение этого медиатора происходит в окончаниях мотонейронов нервно-мышечных синапсов и в синапсах коллатеральных аксонов с клетками Реншоу в спинном мозге. Возбуждающий эффект ацетилхолина на нейроны ЦНС в основном обусловлен его воздействием на M₁-холинорецепторы. В головном мозге присутствуют также никотиновые рецепторы. В отличие от периферических, центральные Н-холинорецепторы имеют другую структуру (например, $\alpha_4\beta_2$ -субъединицы) и фармакологию. Большинство центральных Н-холинорецепторов расположено пресинаптически и контролирует выброс остальных медиаторов. Их единственное клинически значимое свойство — чувствительность к никотину (см. гл. 31).

Больше всего холинергических нейронов расположено в базальных ганглиях, однако часть их, как предполагают, играет важную роль в процессах проведения восходящих кортикальных импульсов и формирования памяти. Атропиноподобные ЛС могут ухудшать память. В клинической практике амнезию, вызванную приёмом гиосцина бутилбромидом, используют во время премедикации перед наркозом (см. гл. 23). По причине центрального воздействия данные ЛС также применяют при морской болезни и паркинсонизме (см. гл. 26). Потеря холинергических нейронов и памяти — характерные черты болезни Альцгеймера — наиболее распространённой формы старческого слабоумия (сенильной деменции), против которой в настоящее время не существует эффективного лечения. Холинэстеразные ЛС донепезил и ривастигмин улучшают течение заболевания примерно у 50% пациентов с болезнью Альцгеймера.

Дофамин тормозит деятельность центральных нейронов, открывая K⁺-каналы. Дофаминергические пути проецируются из чёрной субстанции (*substantia nigra*) в среднем мозге на базальные ганглии, а из среднего мозга — в кору больших полушарий и другие лимбические системы. Третий (тубероинфундибулярный) дофаминергический путь участвует в регуляции выброса пролактина. Нигростриальный путь участвует в управлении произвольными движениями, его нарушение приводит к болезни Паркинсона. Мезолимбический дофаминергический путь гиперактивен при шизофрении, однако механизм этого процесса не известен. Агонисты дофамина используются для лечения болезни Паркинсона (см. гл. 26), а антагонисты (нейролептики) — при шизофрении (см. гл. 27). Дофаминергические рецепторы расположены и в ХТЗ, что объясняет противорвотное (см. гл. 30) действие антагонистов дофамина.

Норадреналин оказывает как возбуждающее, так и тормозящее действие на нейроны ЦНС, активируя α_1 - и α_1/β -рецепторы. Группы норадреналинергических нейронов выявляют в нескольких зонах мозгового ствола. Больше всего их сконцентрировано в голубоватом пятне (*locus coeruleus*) варолиева моста, откуда их эффекты проецируются на всю дорсальную переднюю часть головного мозга, особенно на кору больших полушарий и гиппокамп. В гипоталамусе также существует большое количество норадренергических волокон. Норадреналин и дофамин в лимбических отделах переднего головного мозга (особенно в *nucleus accumbens*) могут участвовать в формировании чувства «удовольствия», что становится причиной развития лекарственной зависимости (см. гл. 31). Восходящие норадренергические пути участвуют в процессе пробуждения, особенно в ответ на незнакомый или угрожающий импульс. В состоянии депрессии пациенты не чувствительны к внешнему возбуждению (медленное пробуждение), а потому нарушение норадренергических функций ассоциировано с депрессией (см. гл. 28). Норадреналин также участвует в регуляции кровяного давления в продолговатом мозге (см. гл. 15).

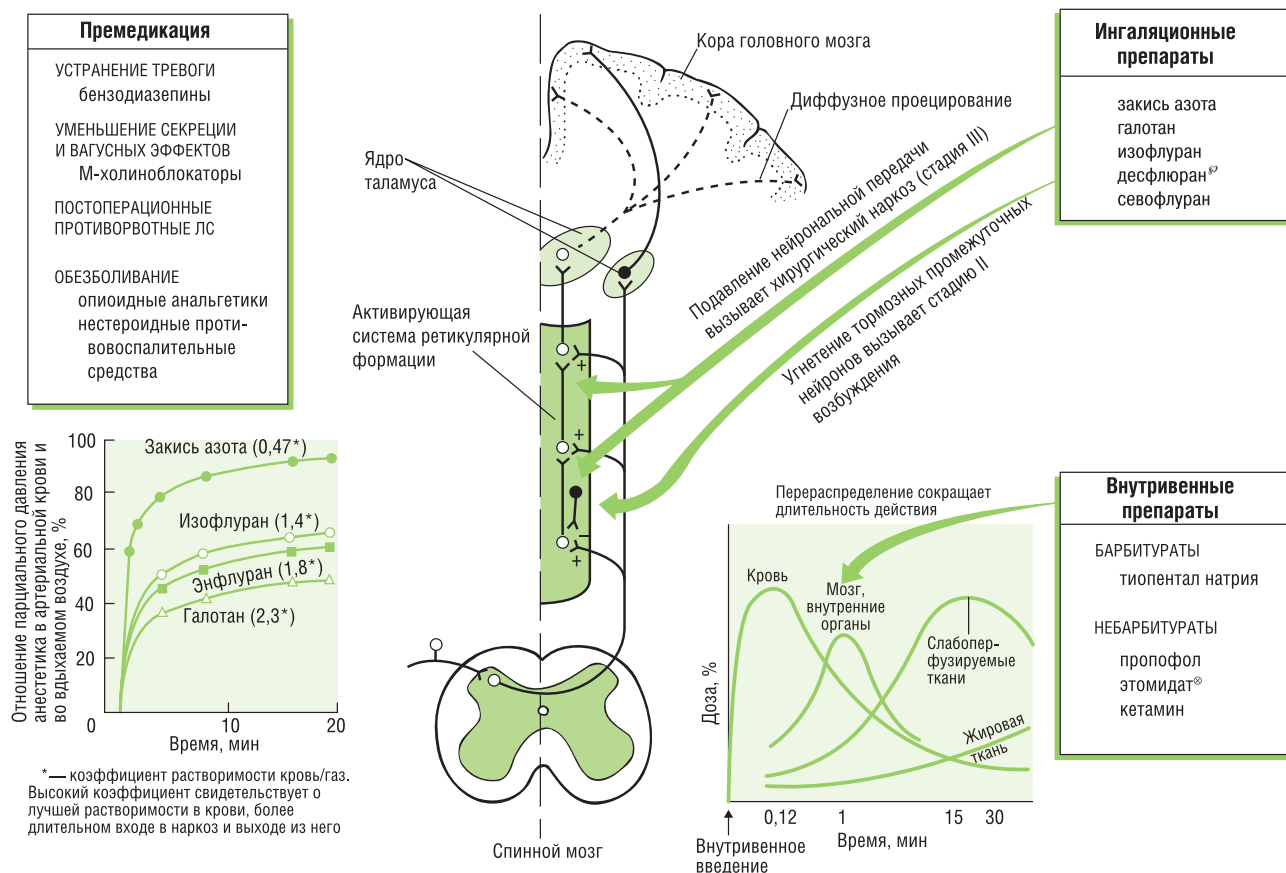
Серотонин локализован в основном в телах нейронов ядер шва ствола мозга и проецирует свои эффекты на множество зон передней доли головного мозга и на вентральные и дорсальные рога спинного мозга, которые под его воздействием могут генерировать болевые импульсы (см. гл. 29). Серотонинергические пути участвуют в механизмах сна, формировании настроения, чувства голода и насыщения. Нарушения в серотони-

нергической, равно как и в норадренергической системе приводят к развитию депрессии. Антагонисты 5-НТ-рецепторов ХТЗ обладают противорвотным действием. 5-НТ_{1D}-рецепторы локализованы в сосудах головного мозга, а их агонист суматриптан облегчает мигрени, расширяя патологически суженные во время приступа сосуды. Серотонин контролирует передачу импульса, а агонисты 5-НТ₂-рецепторов (например, диэтиламид d-лизергиновой кислоты⁶⁹) вызывают галлюцинации (см. гл. 31).

Гистамин оказывает сравнительно слабое влияние на головной мозг, однако гистаминоблокаторы обладают седативным и противорвотным эффектом (см. гл. 30).

Нейропептиды образуют самую многочисленную группу медиаторов ЦНС, однако об их функциях известно очень мало. Субстанция Р и энкефалины предположительно участвуют в формировании болевых импульсов (см. гл. 29).

Оксид азота (NO). Синтез оксида азота происходит в 1–2% нейронов в различных отделах головного мозга, например в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом теле (стриатуме). Оксид азота оказывает различные воздействия на головной мозг и предположительно обладает модулирующим действием. Он влияет на выброс других медиаторов и синаптическую пластичность, например длительную потенцию.



Общим наркозом называют отсутствие чувствительности, сопровождающееся обратимой потерей сознания. Множество соединений, от инертных газов до стероидов, способны вызывать состояние общего наркоза у животных, однако в клинической практике используют лишь некоторые из них (на рисунке справа). Традиционно в состав ЛС для наркоза входят эфир диэтиловый, хлороформ, циклопропан[®], этилхлорид[®] и трихлорэтилен[®].

При наркозе происходит торможение процессов возбуждения в тканях, включая центральные нейроны, сердечную мышцу, гладкую и стрийную мускулатуру. Тем не менее эти ткани имеют разную чувствительность к анестетикам. К наиболее чувствительным областям ЦНС относится часть головного мозга, обеспечивающая сознание (на рисунке в центре). Таким образом, возможно введение анестезирующего ЛС в дозе, достаточной для потери сознания, но не влияющей на деятельность миокарда, сердечно-сосудистого и дыхательного центра. Коэффициент безопасности для большинства анестетиков невелик.

Наркоз обычно состоит из нескольких стадий:

- премедикация (на рисунке вверху справа);
 - вводный наркоз (на рисунке внизу справа);
 - поддерживающий наркоз (на рисунке вверху справа).
- Значение премедикации:
- предупреждение парасимпатомиметических эффектов при наркозе (брадикардия, усиление секреции бронхов);
 - уменьшение чувства тревоги или боли.

В ходе не очень серьёзных операционных вмешательств премедикацию обычно не проводят. Если всё же возникает такая необходимость, то соответствующие вещества вводят внутривенно (глюкоцина бутилбромид) во время вводного наркоза.

Вводный наркоз обычно обеспечивают внутривенным введением тиопентала натрия или пропофола. Потеря сознания происходит в течение нескольких секунд. Такое состояние поддерживают при помощи ингаляционных ЛС. Галотан был первым фторированным летучим препаратом для наркоза, широко использовавшимся в Великобритании. Однако его применение осложнялось риском возникновения смертельной гепатотоксичности, а потому он был заменён более новыми и менее токсичными ЛС (например, десфлюраном и изофлураном). Наиболее широко распространённый анестетик — Азота закись^{*} (динитроген оксид) при концентрации 70% во вдыхаемом воздухе. Её используют в смеси с кислородом — летучим газом-переносчиком или вместе с опиоидными анальгетиками (фентанил). Динитроген оксид обладает седативным и обезболивающим эффектом, однако для поддержания наркоза его использования недостаточно.

Во время вводного наркоза, особенно при использовании эфира диэтилового, выделяют несколько стадий анестезии. Вначале происходит потеря болевой чувствительности (стадия I), затем — возбуждение, вызванное подавлением тормозных нейронов (●→) ретикулярной формации (стадия II). После этого наступает стадия хи-

рургического наркоза (стадия III), глубина которого зависит от количества введённого ЛС. При использовании современных ЛС для наркоза данные стадии не имеют чётких границ.

Активирующая система ретикулярной формации

Активирующая система ретикулярной формации — комплекс полисинаптических путей ретикулярной формации в стволе головного мозга, диффузно проецирующихся в кору больших полушарий. Ретикулярная формация участвует в поддержании сознания, а потому из-за чувствительности к угнетающему действию ЛС для наркоза она может быть основной зоной их действия.

Механизм действия анестетиков

В настоящее время не известно, каким образом анестетики воздействуют на организм. Их активность коррелирует с липофильностью: они могут растворяться в жидком билипидном слое мембран, расширяя их и увеличивая их текучесть. Результатом этих нарушений могут быть изменение ионных потоков (снижение Na^+ - и усиление K^+ -тока) и развитие общего наркоза. Недавно высказанное предположение состоит в том, что анестетики могут взаимодействовать с гидрофобной зоной в белке (например, с ионным каналом) и угнетать его функцию. В пользу этого предположения выступает тот факт, что анестетики подавляют функцию глутаматных рецепторов и тормозят ГАМКергическую передачу.

ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Устранение тревоги и страха (см. гл. 24)

Наиболее эффективные ЛС — **бензодиазепины**, например диазепам или лоразепам.

Торможение секреции желёз и вагусных рефлексов

М-холиноблокаторы (обычно гиосцина бутилбромид) используют для уменьшения слюноотделения и бронхиальной секреции, а также для защиты сердца от возникновения аритмий (в особенности брадикардии, вызываемой галотаном, пропофолом, суксаметонием и неостигмином метилсульфатом). Гиосцина бутилбромид также обладает противорвотным эффектом и вызывает кратковременную потерю памяти.

Аналгетики

Опиоидные (наркотические) аналгетики, например морфин (см. гл. 29), редко применяются до операции, за исключением тех случаев, когда пациент испытывает боль. При использовании N_2O дополнительно осуществляют внутривенное введение **фентанила** и подобных ему ЛС (**алфентанил**[®]). Это быстродействующие опиоиды, поскольку они обладают очень высокой степенью липофильности. Они имеют кратковременный период действия по причине быстрого распределения в организме. НПВС (например, **диклофенак**) могут в достаточной степени облегчать боль после оперативного вмешательства и не угнетают дыхательный центр. Их применяют внутривенно или перорально.

Послеоперационные противорвотные лекарственные средства

После анестезии очень часто возникают тошнота и рвота. Причина этого — применение опиоидных ЛС в течение и после оперативного вмешательства. Противорвотные ЛС иногда применяют во время премедикации, однако их эффективность заметно возрастает при внутривенном введении пациенту, находящемуся в состоянии наркоза. Широко используют антагонист дофамина дроперидол, очень эффективно купирующий вызванные опиоидными ЛС приступы тошноты и рвоты.

ВНУТРИВЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

ЛС данной группы используют при коротких хирургических вмешательствах, однако наиболее часто их применяют для вводного наркоза.

Барбитураты

Внутривенная инъекция Тиопентала натрия[▲] вводит пациента в состояние наркоза менее чем за 30 с, поскольку он обладает очень высокой липофильностью, быстро растворяется и попадает в головной мозг. **Тиопентал натрия**[▲] распределяется в слабо перфузируемые ткани (внизу справа), поэтому выход из наркоза также происходит быстро. Впоследствии Тиопентал натрия[▲] метаболизируется в печени. Даже при небольшой передозировке ЛС угнетает дыхательный центр и деятельность миокарда. Очень редко при его использовании возникает анафилаксия.

Небарбитуровые лекарственные средства

В последнее время было создано много ЛС, имеющих преимущества перед барбитуратами (меньше влияют на миокард, быстрее выводятся из организма), но только немногие из них применяются в клинической практике. Пропофол (2,6-дизопропилфенол) вызывает наркоз в течение 30 с, действует мягко и хорошо переносится. Восстановление сознания после пропофола развивается быстро без тошноты и последствий, поэтому он вытесняет из практики тиопентал. Пропофол инактивируется за счет перераспределения и быстрого метаболизма, поэтому в отличие от тиопентала восстановление происходит быстро при инфузии. Этомидат[®] плохо переносится, редко применяется в анестезиологии из-за угнетения сердечно-сосудистой системы. Кетамин вводят внутримышечно или внутривенно. Это средство для наркоза, вводимое в субнаркологических дозах, однако часто вызывает галлюцинации. Применяется в основном в педиатрии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Насыщение и распределение (на рисунке внизу слева)

Скорость наступления наркоза зависит в основном от растворимости газа в крови и от концентрации действующего вещества во вдыхаемой смеси. Когда вещества с низкой растворимостью (дinitроген оксид) диффундируют из лёгких в артериальную кровь, для её насыщения необходимо сравнительно небольшое их количество,

а потому парциальное давление быстро возрастает как в артериальной крови, так и в головном мозге. Хорошо растворимые вещества (галотан) требуют растворения большого количества ЛС, прежде чем парциальное давление в артериальной крови приблизится к таковому во вдыхаемом газе, а потому снижается и скорость наступления эффекта. Время выхода из наркоза прямо пропорционально растворимости лекарственного вещества.

Динитроген оксид недостаточно эффективен для обеспечения наркоза, однако его часто используют в качестве газа-носителя для летучих веществ, что позволяет значительно снизить их концентрацию. Динитроген оксид — хорошее обезболивающее средство, а его 50% смесь с кислородом (энтонкс[®]) используют при необходимости купирования болевого синдрома (роды, дорожно-транспортные происшествия). Динитроген оксид слабо влияет на кровеносную и дыхательную систему.

Галотан обладает сильным наркотизирующим эффектом, а его пары не оказывают раздражающего действия, он действует мягко, и пациенты не ощущают дискомфорта. Он вызывает зависимость от концентрации гипотензию, так как угнетает деятельность миокарда. Недостаток галотана — его аритмогенность, а поскольку он повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, введение эпинефрина может вызвать остановку сердца. Как и большинство летучих анестетиков, галотан угнетает дыхательный центр. Более 20% ЛС претерпевает биотрансформацию в печени до метаболитов (например, трифторацетата), которые обладают сильнейшим

гепатотоксическим действием с большой вероятностью смертельного исхода. Гепатотоксичность чаще возникает при повторном введении галотана, чего следует избегать.

Энфлуран имеет сходный с галотаном механизм действия. Лишь 2% вещества подвержено метаболизму в печени, а потому он, в отличие от галотана, не обладает гепатотоксичностью. Недостаток энфлурана заключается в его способности вызывать эпилептическую активность и, иногда, мышечные подергивания.

Изофлуран сходен по механизму действия с энфлураном, но меньше угнетает миокард и не повышает чувствительности сердца к катехоламинам. Он вызывает дозозависимую гипотензию, снижая системное сопротивление сосудов. Лишь 0,2% всасываемой дозы ЛС метаболизируется, а потому изофлуран практически не обладает гепатотоксическим действием.

Десфлуран подобен изофлурану, но менее эффективен. Поскольку концентрация во вдыхаемом воздухе его велика, он может вызывать раздражение органов дыхания, выражающееся кашлем и задержкой дыхания. Десфлуран имеет низкую растворимость в крови (соотношение кровь : газ = 0,4), что объясняет быстрый выход из наркоза.

Севофлуран — более эффективное ЛС по сравнению с десфлураном[®]. Он также плохо растворим в крови (соотношение кровь : газ = 0,6), что обуславливает быстрый выход из наркоза. По этой причине иногда возникает необходимость в послеоперационном обезболивании.