

Глава 4.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

4.1. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Введение лекарственных средств данной группы в организм вызывает состояние наркоза (от греч. *narcosis* — оцепенение, усыпление). Наркоз — это обратимое угнетение центральной нервной системы, сопровождающееся угнетением сознания, потерей болевой и других видов чувствительности, угнетением рефлекторной активности и расслаблением скелетной мускулатуры, при сохранении жизненно важных функций организма (сердечно-сосудистой деятельности и дыхания).

Ингаляционные средства, применяемые для общей анестезии

- Летучие жидкости — эфир, галотан (фторотан), метоксифлуран (перфлан), трихлорэтилен (трилен), энфлуран, изофлуран, десфлуран, флуороксан.
- Газы — закись азота, циклопропан.

Неингаляционные средства, применяемые для общей анестезии

- Твердые препараты — тиопентал-натрий, метагекситон (бриетал), гексенал, альфаксолон (альтдресин), предион (виадрил), натрия оксибутират (ГОМК), кеталар (кетамин, калипсол).
- Жидкие препараты — пропанидид (сомбревин, эпонтол), этomidат (продинекс, гипномидат), пропофол (диприван).

Каждая из перечисленных групп препаратов имеет свои преимущества и недостатки. Так, введение ингаляционных средств, в отличие от неингаляционных, легко управляется; однако необходима специальная аппаратура и умение с ней обращаться. Больных нужно интубировать, многие ингаляционные анестетики оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки дыхательных путей, вызывают ощущение удушья, травмируют психику пациента. Невозможно проводить оперативные вмешательства на лице и органах шеи. Попадание ингаляционных анестетиков в атмосферный воздух может оказывать вредное влияние на медицинский персонал и т. п.

¹ В данной главе рассмотрены только 4 группы обезболивающих препаратов: средства для наркоза, средства для местной анестезии, наркотические анальгетики и селективные активаторы нейрональных калиевых каналов. Другие группы лекарственных препаратов, обладающих обезболивающей активностью (нестероидные противовоспалительные препараты, психотропные и противоэпилептические средства, хондропротекторы и т. п.) представлены в других главах.

Фармакодинамика средств, применяемых для общей анестезии, пока окончательно не изучена.

Все препараты нарушают синаптическую передачу. Причем, имея разную химическую структуру, средства общей анестезии делают это не через единый механизм. Так, ингаляционные препараты накапливаются в мембранах нейронов и их аксонов как инертные липидорастворимые вещества, изменяют физико-химические свойства фосфолипидов мембран, взаимодействуют с белковой частью мембраны и нарушают проходимость ионных каналов, особенно натриевых, поскольку ион натрия интенсивно гидратирован. Поэтому ингаляционные анестетики вызывают гиперполяризацию мембран через относительную активацию токов ионов калия, которая приводит к снижению способности деполяризовать потенциалы действия, т. е. к повышению порога возбудимости. Кроме того, ингаляционные анестетики блокируют N-холинорецепторы пресинаптических окончаний, возбуждение же этих рецепторов ассоциируется с открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов N-типа и возникновением тока ионов кальция внутрь аксона, что приводит к освобождению из него нейромедиаторов.

Некоторые неингаляционные анестетики (например, тиопентал-натрий, метокситон, пропофол и др.) вызывают гиперполяризацию мембран и снижение частоты импульсации за счет открытия ГАМК-А-рецептор-регулируемых калиевых каналов.

Наконец, средства общей анестезии могут высвобождать эндогенные опиатоподобные вещества (энкефалины, эндорфины), вызывающие аналгезию.

Стадии наркоза. По мере угнетения центральной нервной системы выделяют четыре стадии наркоза.

I. Стадия аналгезии. Сначала происходит снижение болевой чувствительности, позднее присоединяется амнезия. Другие виды чувствительности, тонус скелетной мускулатуры и рефлексы сохранены.

II. Стадия возбуждения. Во время этой стадии пациент часто впадает в делириозное возбужденное состояние с речевой и двигательной активацией, повышением артериального давления, нарушением дыхания (оно становится нерегулярным по объему и частоте), усилением всех рефлексов (возможна остановка сердца, рвота, бронхо- и ларингоспазм, иногда наблюдается несдержанность). В связи с этим пытаются ограничить длительность и тяжесть этой стадии, увеличивают скорость введения больного в следующую стадию наркоза, а также применяют средства премедикации (см. далее).

III. Стадия хирургической анестезии. Во время этой стадии отсутствуют все виды чувствительности, угнетены рефлексы, снижен тонус скелетных мышц. У больного происходит восстановление нормального дыхания, преимущественно диафрагмального типа, отмечают понижение и стабилизацию артериального давления. Частота сердечных сокращений несколько увеличена. Зрачки расширены, глаза открыты.

Описано четыре степени этой стадии в зависимости от особенностей движений глазных яблок, размеров и реакции зрачка на свет, сохранения или исчезновения рефлексов роговицы, глотки и гортани, которые при определенных условиях могут являться признаками увеличения глубины анестезии.

IV. *Стадия передозировки средств общей анестезии.* Начинается с момента прекращения спонтанного дыхания. Эта стадия характеризуется значительным подавлением дыхательного и сердечно-сосудистого центров продолговатого мозга. Без полной дыхательной и циркуляторной поддержки быстро наступает смерть.

Последовательность выключения структур мозга (кора → ретикулярная формация → подкорковые ядра → спинной мозг → продолговатый мозг) объясняется сложностью их устройства: в первую очередь происходит нарушение функционирования филогенетически молодых, более сложно устроенных полисинаптических структур.

Кроме того, согласно нейрофармакологическим основам анестезии можно предположить неодинаковую чувствительность разных нейронов и проводящих путей к анестетику.

Представленное выше описание стадий характерно для эфира, центральное действие которого начинается медленно вследствие его лучшей растворимости в жидкой части крови, чем в липидах. Промежуточные I и II стадии редко наблюдают при применении современных быстродействующих ингаляционных и неингаляционных анестетиков, а также в связи с широким использованием средств для премедикации, введенных до и/или во время операции. Так, атропин расширяет зрачки, периферические миорелаксанты (тубокурарин, рокурония бромид = эсмерон, векурония бромид = норкурон и др.) снижают тонус скелетных мышц, опиоидные анальгетики (фентанил и др.) подавляют болевое дыхание и т. п.

Поэтому о наступлении стадии хирургической анестезии, как правило, судят по следующим признакам: потеря корнеального рефлекса и появление равномерного по частоте и глубине дыхания. Адекватность глубины анестезии для конкретных процедур определяют по реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем на стимуляцию.

Требования, предъявляемые к идеальному анестетику:

- хорошая управляемость, т. е. анестетик должен обеспечивать плавное введение в наркоз и достаточно быстрое выведение из него;
- обеспечение достаточной глубины наркоза;
- наличие большой широты терапевтического (наркотического) действия;
- минимальная токсичность и безопасность применения;
- препарат не должен: раздражать слизистые оболочки и повреждать эндотелий сосудов, вызывать выраженной капиллярной кровоточивости, воздействовать на материалы, применяемые в анестезиологической аппаратуре (например, на резину, металл и т. п.).

К сожалению, на сегодняшний день ни одно средство общей анестезии не обладает перечисленными качествами. Поэтому в современной анестезиологии крайне редко используют мононаркоз, чаще всего применяют сбалансированную анестезию, т. е. комбинируют различные препараты, пользуясь их преимуществами и минимизируя нежелательные эффекты. Так, ингаляционные средства общей анестезии применяют на фоне вводного (быстро достигаемого, но кратковременного) или базисного (длящегося на протяжении всей операции — 2–3 ч) наркозов, для создания которых используют неингаляцион-

ные средства общей анестезии, вводимые внутривенно (иногда — внутримышечно, внутрь, ректально).

Силу действия ингаляционных средств общей анестезии оценивают с помощью минимальной альвеолярной концентрации (МАК) — это концентрация (процент в альвеолярной газовой смеси или парциальное давление анестетика в процентах от 760 мм рт. ст.), при которой 50 % пациентов не чувствуют боли при разрезе кожи. Другими словами, доза анестетика в 1 МАК предотвращает движение в ответ на операционный разрез у половины больных. Такое же понятие (плазменная концентрация) используют и при определении силы действия неингаляционных анестетиков. Обычно для клинически необходимой анестезии требуется от 0,5 до 2 МАК.

Важно отметить, что средства, применяемые для наркоза, имеют очень небольшую широту терапевтического действия. Их терапевтический индекс для большинства препаратов варьирует от 2 до 4.

Фармакокинетика средств общей анестезии (общие положения). Глубина анестезии определяется концентрацией анестетика в центральной нервной системе. Для достижения требуемой концентрации ингаляционного анестетика необходим его перенос из альвеолярного газа в кровь и затем в мозг, а для неингаляционного — из крови в мозг. Скорость этих процессов во многом определяется концентрацией анестетика. Необходимо подчеркнуть, что интенсивность переноса газа в кровь зависит также: а) от частоты и глубины дыхания (увеличение концентрации в артериальной крови плохо растворимого анестетика существенно меньше выражено, чем концентрации хорошо или средне-растворимых препаратов); б) от скорости легочного кровотока (снижение последнего повышает напряжение газообразных анестетиков в артериальной крови). И наконец, одним из наиболее важных факторов, влияющих на перенос анестетика из воздушной смеси в артериальную кровь, является показатель его растворимости или коэффициент распределения (парциальный коэффициент) *кровь : газ*.

Поступление анестетика из крови в ткани регулируется коэффициентом распределения *жир : кровь*, скоростью кровотока в тканях и градиентом концентрации. Последний, в частности, зависит от величины сердечного выброса, степени связывания анестетиков с белками плазмы и скорости метаболизма препаратов в организме.

Парциальный коэффициент *жир : кровь* (идентичный коэффициент *масло : вода*) отображает прохождение и скорость пенетрации анестетика в мозг во время его действия.

Элиминация средств общей анестезии происходит разными путями. Напри-
мер, ингаляционные анестетики в основном выводятся легкими с выдыхаемым воздухом. Причем многие процессы, которые происходят во время выведения из анестезии, подобны процессам ее индукции. Так, факторы, контролирующие скорость выхода из анестезии, тоже зависят от параметров вентиляции, интенсивности легочного кровотока, а также от растворимости анестетика в крови и тканях. Однако существуют два различия между выходом из анестезии и ее индукцией.

Во-первых, перенос анестетика из легких в кровь можно увеличить повышением его концентрации во вдыхаемом воздухе, а обратный процесс

ускорить нельзя, так как концентрацию препарата в легких нельзя снизить до нуля. Во-вторых, при введении в наркоз исходное напряжение анестетика во всех тканях равно нулю, а при выходе из анестезии напряжение препарата в разных тканях различно в зависимости от особенностей препарата и длительности его применения. Так, анестетики, которые плохо растворяются в крови и липидах мозга, выводятся быстрее, чем более растворимые. При длительном наркозе усиливается кумуляция анестетика в тканях, в том числе в мышцах, коже и жировой ткани. Поэтому выход из длительной анестезии может быть долгим даже при применении не очень хорошо растворимых препаратов. В элиминации ингаляционных анестетиков определяющую роль играют печень и почки.

Следует отметить, что дети раннего возраста более чувствительны к средствам общей анестезии, чем взрослые. Это связано с большей проницаемостью гематоэнцефалического барьера, особенностями биотрансформации препаратов, меньшей возможностью перераспределения анестетиков в мышечную и жировую ткани и т. д. Однако скелетная мускулатура у них расслабляется в меньшей степени, чем у взрослых, что может быть компенсировано включением миорелаксантов в премедикацию.

КРАТКАЯ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

4.1.1. Ингаляционные средства, применяемые для общей анестезии

Эфир

Высокоочищенная бесцветная летучая жидкость с резким запахом.

Препарат содержит 96–98 % диэтилового эфира. Эфир разрушается на свету и в присутствии кислорода с образованием муравьиного альдегида, ацетальдегида и пероксидов, поэтому необходимо проверять качество препарата перед его применением (он должен полностью испаряться с покровного стекла). Существует разновидность эфира для наркоза с добавлением специального стабилизатора (антиоксиданта), который удлинит срок годности препарата. Точка кипения — 35 °С. Эфир легко воспламеняется, взрывоопасен.

Эфир хорошо растворяется в воде и всего в несколько раз лучше растворим в жирах и липидах. Так, парциальные коэффициенты для этилового эфира составляют: кровь : газ — 12,0; жир : кровь — 33,0; масло : вода — 3,2. Поэтому при самостоятельном его использовании наркоз развивается медленно. Для наступления анестезии требуется альвеолярная концентрация эфира от 10 до 20 об. %, а для поддержания наркоза — от 3 до 5 об. %. Стадия хирургической анестезии (концентрация эфира в крови колеблется от 1,1 до 1,4 г/л) возникает лишь через 10–15 мин, и ей предшествует длительная стадия возбуждения. Следует отметить, что эфир является достаточно мощным анестетиком, что позволяет проводить небольшие операции (вскрытие абсцесса, панариция и т. п.) уже во время стадии аналгезии (концентрация эфира в крови примерно 0,2–0,3 г/л). Остановка дыхания наступает при концентрации эфира в крови больше 1,8 г/л.

У эфира большая широта наркотического действия и один из самых больших коэффициентов безопасности применения. Последний равен 512 (широта терапевтического действия, умноженная на концентрацию препарата в плазме крови, вызывающую хирургическую стадию наркоза).

После прекращения вдыхания эфира наркоз исчезает медленно, что связано с хорошей растворимостью препарата в воде плазмы крови.

Эфир способствует освобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, поэтому во время наркоза артериальное давление поддерживается на нормальном уровне; даже у больных с ослабленным миокардом сила сердечных сокращений обычно достаточна.

Биотрансформируется (окисляется до ацетальдегида и этанола) в организме лишь незначительная часть эфира (10–15 %). В основном препарат выводится легкими в неизмененном виде.

Необходимо отметить, что эфир проникает через плацентарный барьер и создает высокие концентрации в организме плода.

У людей, страдающих хроническим алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру.

Нежелательные эффекты.

– Наличие выраженной стадии возбуждения, поэтому эфир не применяют для мононаркоза и вводят только на фоне премедикации атропином (предотвращающим вагусные рефлексy) и другими средствами.

– Способность эфира высвобождать катехоламины может привести: во время операции — к возникновению аритмии сердечных сокращений, увеличению уровня глюкозы в крови, что опасно для больных сахарным диабетом; после операции — к снижению уровня гликогена в печени и к нарушению ее функции (отмечают кратковременные изменения печеночных проб).

– После наркоза могут появиться тошнота, рвота и запор. При длительном наркозе может развиваться паралитический илеус.

– Пневмонии являются результатом быстрого испарения эфира с поверхности дыхательных путей и их охлаждения.

– Кратковременное нарушение диуреза связано с высвобождением антидиуретического гормона и сужением почечных сосудов.

– У детей, преимущественно находящихся в состоянии гипертермии или истощения, эфир в начале наркотизирования, во время наркоза или после него может вызвать судороги. Для их купирования используют барбитураты короткого действия (гексенал, тиопентал).

Галотан (фторотан)

Бесцветная летучая жидкость, стабилизированная 0,01 %-ным тимолом. Сам препарат имеет характерный сладковатый запах, а его пары не имеют запаха и не раздражают слизистые оболочки дыхательных путей. Галотан разлагается на свету, поэтому хранится в непроницаемой для света посуде. Точка кипения — 50 °С. Галотан не горит и не взрывается, а при добавлении к эфиру предотвращает горение последнего. Смесь галотана с эфиром называется азеотропной смесью.¹

Быстрокипящими или нераздельно кипящими смесями называют растворы, перегоняющиеся без изменения состава. Температура кипения азеотропной смеси галотана и эфира 51,5 °С.

Невоспламеняемость галотана делает возможным его применение при использовании во время операции электро- и рентгеноаппаратуры.

Галотан плохо растворяется в воде, поэтому быстро насыщает плазму крови и прекрасно растворяется в жирах и липидах, поэтому легко проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. Парциальные коэффициенты составляют: кровь : газ — 2,3; жир : кровь — 60,0; масло : вода — 330. Наркоз развивается быстро. Через 3–5 мин после начала вдыхания может возникнуть третий уровень хирургической стадии анестезии. Для наступления анестезии требуется альвеолярная концентрация 2–4 об. %, а для поддержания — 1–2 об. %. Стадия анальгезии возникает при концентрации галотана в крови около 0,1 г/л, а хирургической анестезии — при 0,20–0,21 г/л. Стадии возбуждения обычно нет.

Галотан является сильным общим анестетиком (он в 3 раза сильнее эфира и в 50 раз — закиси азота), но препарат обладает умеренным анальгетическим действием.

Терапевтический индекс галотана относительно низкий, и поэтому легко возникает передозировка (при концентрации препарата в крови больше 0,28 г/л).

После прекращения вдыхания галотана уже через 5–10 мин наступает пробуждение больного после кратковременного и через 30–40 мин — после продолжительного наркоза.

Галотан обладает Н-холинолитическим действием, блокируя Н-холинорецепторы скелетных мышц и вегетативных ганглиев. Поэтому препарат существенно расслабляет поперечнополосатую и гладкую (в частности, бронхов) и может даже устранить бронхоспазм у больных с астматическим состоянием) мускулатуру; снижает освобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников, а следовательно, и артериальное давление, что уменьшает кровопотерю при операции и опасность отека мозга и легких. Этому способствует и блокирование им альфа₁-адренорецепторов. Вместе с тем он повышает возбудимость бета-адренорецепторов, что осложняет использование этого препарата (см. ниже «Нежелательные эффекты»).

Элиминация галотана осуществляется в основном легкими. Однако 1–25 % препарата биотрансформируется в печени с образованием бромидных и хлоридных ионов, хлоробромдифлюороэтилена, трифлюороацетиловой кислоты, фторацетальдегида и фторэтанола. Метаболиты из организма выводятся медленно, в среднем до трех недель.

Нежелательные эффекты.

— Угнетение дыхания (способность галотана блокировать Н-холинорецепторы скелетных мышц приводит к ослаблению сокращений дыхательных мышц и к снижению объема вдыхаемого воздуха, нередко до величин, недостаточных для поддержания адекватной вентиляции легких).

— Брадикардия (результат высокого тонуса блуждающего нерва).

— Аритмия сердечных сокращений (экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) объясняется способностью галотана sensibilizировать бета-адренорецепторы миокарда. Поэтому во время данного наркоза крайне опасно введение катехоламинов и атропина, а также возникновение гипоксии. Наркоз галотаном не следует применять при феохромоцитоме и гипертиреозе, когда повышено содержание адреналина в крови. В случае

НИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

препараты железа:

приема внутрь: *железа закисного лактат, феррамид, ферроцерон, железа закисного сульфат, феррум лек, ферлатум, активферрин, гемофер, ферроградумент, тардиферон, мальтофер, сироп алоэ железом, гемостимулин, хеферол, ферронат, фитоферролактол, ферроплекс, сорбифер дурулес, фенюльс, фефол, ирровит, иррадин* и др.

парентерального введения: *фербитол, жектофер, феррум лек, ферроферон, феррлецит* и др.

Кинетика. В организме железо расходуется на синтез гемовых ферментов. В настоящее время их обнаружено более 70. К гемовым ферментам относят: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе Р-450), пероксидазы, каталазы и пр., участвующие в транспорте и ликвидации перекисей и др. К негемовым ферментам относят: сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН-дегидрогеназу и пр., участвующие в транспорте водорода в дыхательной цепи митохондрий разложения и в образовании АТФ, необходимого для обеспечения энергией биохимических процессов, происходящих в них. Небольшие количества свободного трехвалентного железа тоже участвуют в каталитических процессах. Железо, активируя свободнорадикальные процессы, способствует перекисей липидов в клеточных мембранах, в частности, в мембранах эритроцитов, клетках эндотелия, слизистой оболочке кишечника и пр. Избыток свободного иона железа опасен.

содержание железа в организме составляет 200—300 мг, взрослого человека — 3—5 г. Причем все железо практически полностью связано.

Фармакинетика. Препараты трехвалентного железа вводят только внутривенно (*фербитол, жектофер, феррум лек*) реже — внутривенно (*феррум тардиферон, феррлецит*). Их нельзя назначать через рот, так как они образуют нерастворимые гидроксиды, которые плохо всасываются и вызывают раздражение слизистой оболочки кишечника. Однако для препаратов трехвалентного железа созданы специальные химические соединения, позволяющие их применять внутрь (например, *феррум лек* и др.). Препараты двухвалентного железа¹ назначают внутрь натощак (за 1,5 часа до еды или через 2 часа после еды). При возникновении легких диспепсических расстройств следует перейти на прием препаратов железа во время еды, хотя усвоение его в этом случае ухудшается. В детском возрасте (особенно до 6 лет) предпочтительнее применение препаратов железа (*активферрин*), каплей для приема внутрь (*гемофер*), суспензии

железо образует водорастворимые низкомолекулярные комплексы с аминокислотами, гемом, фруктозой, аскорбиновой, щавелевой кислотой. К ним относятся *мальтофер* и *феррум лек*, содержащие гидроксид полимальтозного железа.

вой и янтарной кислотами. Эти комплексы не выпадают в осадок в среде кишечника, и содержащееся в них железо всасывается. Поэтому временно с препаратами железа больной должен получать полноценное питание, содержащее мясные продукты, фрукты. Если у пациента обнаружена недостаточную продукцию соляной кислоты и пепсина в желудке, то необходимо назначать в качестве лекарства, чтобы обеспечить освобождение белков олигопептидов, аминокислот, гема, необходимых для всасывания железа в кишечнике. Вместе с тем одновременно с железом нельзя принимать вещества, образующие с ним комплексы, выпадающие в щелочной среде кишечника в осадок и не всасывающиеся из него. К таким веществам относятся препараты кальция, фосфаты и молочные пищевые продукты, их содержат тетрациклины, левомицетин, пеницилламин, антациды, а также хлебные злаки и бобовые, в состав которых входит фитиновая кислота.

Биоусвоение железа из желудочно-кишечного тракта составляет 10—20%. Всасывается оно преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а при заболеваниях — и в других отделах тонкой кишки. Комплексы с железом активно всасываются щеточной каемкой мукозных клеток слизистой оболочки кишечника.

Следует подчеркнуть, что полноценность эпителия зависит от достаточности в организме фолиевой и аскорбиновой кислот, а также цианокобаламина. В клетке железо освобождается из комплекса и транспортируется по направлению к серозной поверхности либо путем простой диффузии (по градиенту концентрации), либо в комплексе со специальным белком-носителем (*клеточный трансферрин = мобилферрин = ферропортин*), синтез которого повышается во время анемии. Активность белка-носителя зависит от энергии, поставляемой гемосодержащими ферментами и белком, в состав которого входит железо. Этот белок переносит железо через клетку только один раз, для переноса следующей порции необходимо синтезировать новые молекулы белка, на что требуется 4—6 часов. Поэтому препараты железа следует принимать не чаще, чем через 6 часов (то есть 3—4 раза в сутки), иначе в кишечнике останется невсосавшееся железо и, несмотря на то что оно двухвалентное, может вызвать раздражение слизистой оболочки кишечника. Если в клетке слизистой оболочки оказалось избыточное количество двухвалентного железа, оно может окислиться до трехвалентного и соединиться с апоферритином, превращаясь в ферритин (мукозное железо), который затем со слущивающейся клеткой попадает в просвет кишечника и выводится из организма. Напомню, что сквамация половины клеток эпителия кишечника происходит через 3—4 дня.

Важно отметить, что для всасывания железа, а также его регулирования и хранения имеет значение пептидный гормон *гепсидин*, который производится гепатоцитами. Данный гормон снижает всасывание железа энтероцитами и его поступление в кровоток из макрофагов.

При дефиците железа (железодефицитная анемия) экспрессия *гепсидина* подавляется. Еще одним регулятором снижения уровня *гепсидина* является эритроферрон — пептидный гормон, который синтезируется эритроцитами.

¹ Обнаружено два белка, способствующих поступлению железа в эпителий кишечника: HFE — белок клеточных мембран дуоденальных крипт и DMT-1 — белок на верхушке дуоденальных ворсинок. Второй белок обеспечивает повышенное поступление железа в организм в случае его существенного недостатка.

частями костного мозга и приводит к увеличению количества доступного для эритропоэза железа.

Провоспалительные цитокины, напротив, индуцируют продукцию гепсидина (анемия хронических воспалительных заболеваний, АХВЗ). После соединения гепсидина с молекулами трансферрина этот комплекс поступает к клеткам и разрушается в лизосомах. Выключение функции трансферрина снижает всасывание железа энтероцитами в двенадцатиперстной кишке и высвобождение из макрофагов. Секвестрация железа в макрофагах имеет основное значение, так как его реутилизация из разрушенных эритроцитов обеспечивает более 90 % потребности данного металла для эритропоэза. В результате железо накапливается в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах, что приводит к снижению его содержания в плазме.

Попав в кровеносное русло, двухвалентное железо окисляется феррооксидазой (феррокиназой, церулоплазмином) до трехвалентного состояния и соединяется с плазменным трансферрином (сидерофилином). Его время полураспада составляет 8—10 дней.¹ Следует подчеркнуть, что в железо-трансферриновом комплексе железо находится всегда в трехвалентной форме. Время полураспада трансферрин-связанного железа составляет от 70 до 140 мин. Рецепторы трансферрина обнаружены на всех клетках.

В норме большая часть названного бета₂-глобулина занята железом и только в случае недостатка в организме (железодефицитная анемия и т. п.) значительная часть транспортного белка не связана с трехвалентным железом. Количество плазменного трансферрина в крови может снижаться при заболеваниях печени (недостаточный синтез), почек (повышена потеря из организма), а также при его врожденном дефиците (передается от родителей с рецессивными генами). В этих случаях у больного уменьшается общая железосвязывающая способность плазмы крови², что крайне важно знать при введении инъекционных препаратов железа, так как несвязанное железо повреждает эндотелий сосудов, вызывает гемолиз эритроцитов, расширяет артериолы и венулы, повышает их проницаемость, способствует преципитации белка.

При внутримышечном введении железо быстро абсорбируется; за первые 24 ч всасывается около 85 % препарата. Максимум концентрации желе-

зла можно отметить, что независимо от функции в метаболизме железа многие клетки нуждаются в трансферрине для роста. В иммунной системе присутствие трансферрина — важное условие для митогенной пролиферации Т-лимфоцитов. Трансферрин относят к фазе острой фазы, отражающим иммунологическую реактивность организма.

Известно, что каждая молекула плазменного трансферрина (молекулярная масса белкового компонента 80 кДа) может связать 2 атома железа (1 мг трансферрина связывает 1,41 мкг железа). Полная емкость всего трансферрина составляет приблизительно 12 мг и, как правило, используется только на 1/3. Основные 2/3 емкости служат в качестве транспортного белка и образуют так называемую латентную связывающую емкость железа. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — это сумма железонасыщенного и железосвязывающего трансферрина.

Связь между показателями ОЖСС и сывороточного железа отражает латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме 35—65 моль/л), а отношение железа к ОЖСС, выраженная в процентах, отражает коэффициент насыщения трансферрина железом (в норме более 15 %). У больных железодефицитной анемией отмечают снижение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки и снижение коэффициента насыщения трансферрина железом.

за с почти полным насыщением плазменного трансферрина определяется через 2–8 часов, а через 12–24 часа первые порции железа уже обнаруживаются в эритроцитах. Внутривенно препараты надо вводить медленно в течение 3–5 минут, а лучше 8–10 минут. Парентерально препараты железа вводят 1 раз в сутки или реже. Инъекции должны выполняться только в стационаре.

Из крови железо поступает в органы кроветворения (костный мозг), в органы депонирования (печень, селезенку) и в другие органы и ткани.

После эндоцитоза железо вновь переносится на апоферритин. Ферритин (одна молекула данного белка связывает 4000 атомов железа) в ретикулоэндотелиальной системе и в паренхиме печени представляет собой форму хранения, которая может свободно использоваться организмом.

Известно, что низкие уровни ферритина сыворотки отражают сниженные уровни запаса ретикулоэндотелиального железа при железодефицитной анемии. Высокие уровни ферритина сыворотки наблюдают у больных с патологией печени, особенно при быстром некрозе гепатоцитов, у больных с метастазирующими опухолями и лейкозами. Больные с хроническими воспалительными заболеваниями тоже могут иметь повышенные уровни ферритина, равно как и больные с идиопатическими или вторичными формами повышения уровня железа.

Благодаря процессу денатурации подгрупп ферритина (с течением времени особенно при избытке железа и при усиленном протекании в тканях свободнорадикальных процессов, где железо участвует в реакции Фентона) возникает гемосидерин, в котором содержание железа более высокое (1 молекула белка связывает 8000 атомов железа), но высвобождение его более медленное. Гемосидерин можно обнаружить чаще всего при избытке железа в организме: он накапливается главным образом в печени, селезенке, поджелудочной железе, коже, суставах. Развивается гемосидероз или гемохроматоз (в последнем случае появляется бронзовая окраска кожи, возникает цирроз печени, сахарный диабет, но анемии нет; это наследственное заболевание, при котором усилено всасывание железа) названных органов (см. «Нежелательные эффекты»).

Основная доля резорбированного железа (70 %) переносится к костному мозгу, где оно используется для синтеза гемоглобина проэритробластов. Через 100–120 дней эритроциты в системе моноцитов и макрофагов печени, селезенки и костного мозга распадаются, а высвобождающееся при этом железо почти полностью используется для образования гемоглобина и других соединений железа. Распределение железа в организме человека представлено в табл. 18.1.

Распределение железа в организме человека

Железо	Нахождение	Содержание
Функциональное железо	В гемоглобине В миоглобине + в ферментах	Около 70 5–10 + 0,5
Транспортное железо	В трансферрине	0,1–0,3
Накопительное железо	В ферритине, в гемосидерине	Около 20

Железо элиминирует из организма, как уже было сказано выше, со слущивающимся эпителием кишечника, а также выводится с мочой, желчью, потом, со слущивающимся эпителием кожи и теряется при кровопотерях.

Взаимодействие. Нельзя назначать препараты железа одновременно внутривенным инъекциям. Нельзя одновременно через рот назначать препараты железосодержащих препаратов, образующими невсасывающиеся из кишечника комплексы (см. выше). Левометицин может замедлить реакцию красного ростка костного мозга на терапию железом. Салициловые препараты, нестероидные противовоспалительные средства и железо взаимно усиливают свое локально-раздражающее действие в желудочно-кишечном тракте.

Необходимо подчеркнуть, что концентрация циркулирующего в крови железа повышается при одновременном назначении с ним эстрогенов, так как эстрогены увеличивают продукцию трансферрина в печени.

Железосообразно сочетать прием препаратов железа с витаминами С, В₆, В₁₂, В₉, с препаратами меди, так как именно их недостаток может быть причиной железодефицитных состояний; кроме того, они интенсивно расходуются при назначении препаратов железа. Однако должны быть прямые или хотя бы косвенные признаки их дефицита в организме, только тогда их применение можно считать обоснованным. При ахилии следует одновременно назначать соляную кислоту с пепсином.

Нежелательные эффекты:

При приеме энтеральных препаратов железа могут возникнуть следующие осложнения:

- диспепсические расстройства (анорексия, металлический вкус во рту, тошнота, рвота или понос вплоть до кровавых; чаще — запор, так как железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики, образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и защищающий ее от раздражений, способствующий перистальтике, а кроме того, сульфид железа окрашивает кал и режет язык в черный цвет);

- воспаление зубов, особенно при наличии кариеса (рекомендуется после приема препаратов железа полоскать рот, а жидкие препараты — сироп алоэ, актиферрин — принимать через трубочку).

- При внутримышечном введении — образование болезненных инфильтратов в месте укола может стать коричневой; при внутривенной инъекции — тромбофлебит (повреждение эндотелия сосудов и гемолиз эритроцитов объясняют свойством железа способствовать образованию свободных радикалов кислорода, особенно гидроксильного иона).

- При парентеральном назначении препаратов железа у больных со сниженным уровнем трансферрина возникает отравление из-за увеличения уровня свободного железа. Из крови железо поступает в ткани и клетки, особенно интенсивно поражая ее. Свободное железо является капиллярным ядом. Оно вызывает покраснение кожи лица, шеи, прилив крови к голове, грудной клетке, повышается артериальное давление, появляется тахикардия. Нарушение кровообращения в кишечнике и других тканях приводит к освобождению из них ферментов — мощного гипотензивного вещества, подавляющего реакцию сосудов на адреналин и ангиотензин. В итоге возникают шок, судороги, гипоксия и ацидоз,

Глава 28.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОПРЕПАРАТОВ

Витамины — экзогенные органические вещества разнообразной химической структуры, необходимые для осуществления нормального обмена веществ. Большинство витаминов входит в состав коферментов, после сочетания которых с апоферментами образуются энзимы, участвующие в углеводном, жировом, белковом и минеральном обменах. Некоторые витамины (например, витамин D) в активной форме являются гормоноподобными веществами.

В качестве витаминных препаратов используют натуральные экстракты из растений; синтетические препараты, полностью имитирующие структуру естественных витаминов, или их изомеры (витамеры), а также готовые коферменты.

Витаминопрепараты назначают или для возмещения их недостатка в организме, или (реже) в качестве средств регулирующей терапии.

Причины гиповитаминозов.

- Недостаточное поступление витаминов и/или белков в организм.
- Отсутствие в кишечнике необходимого количества нормальной микрофлоры, являющейся источником ряда витаминов (К, группы В).
- Недостаточное поступление желчи в кишечник при механических препятствиях, атрезии желчных протоков, холестатическом гепатите, так как нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, К, Е, F и D.
- Недостаточное или замедленное всасывание ряда витаминов из желудочно-кишечного тракта при синдроме мальабсорбции, язвенно-некротическом энтероколите и т. п.
- Недостаточное образование активных метаболитов витаминов при заболеваниях печени и почек.
- Наследственные нарушения обмена витаминов.
- Повышенная потребность в витаминах (инфекционные заболевания, гипоксия, периоды полового созревания, беременность, лактация и т. д.).

Витаминопрепараты делят на две группы:

- Жирорастворимые (А, D, Е, К¹, F)
- Водорастворимые (С, Р, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, В_с и др.).

28.1. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

28.1.1. Витамин А (аксерофтол)

Это группа ретиноидов: 1) ретинол (А₁) и 3-дегидроретинол (А₂); 2) ретиноль; 3) ретиноевая кислота.

Фармакодинамика. В клетках органов-мишеней есть специальные рецепторы, распознающие и связывающие комплекс «ретиноид — ретинолсвязывающий белок (РСБ)». Названный комплекс проникает в ядро и вызывает дерепрессию генов, регулируя таким образом синтез белков (коферментов) или структурных компонентов тканей.

1 О витамине К — см. подразд. 17.1.2.

В организме каждый ретиноид играет свою роль. Так, ретинол обеспечивает рост, дифференцировку тканей, нормальную функцию репродуктивного тракта; ретиноевая кислота нужна для дифференцировки эпителия, регуляции активности рецепторов для кальцитриола; ретиналь важен для нормального функционирования световоспринимающих структур сетчатой оболочки глаз и т. д.

Фармакологические эффекты.

- Синтез ферментов, необходимых для активирования фосфоаденозинофосфосульфата (ФАФС), входящего в состав:
 - мукополисахаридов: хондроитинсерной кислоты и сульфогликанов — компонентов соединительной ткани, хрящей, костей; гиалуроновой кислоты — основного межклеточного вещества; гепарина;
 - сульфоцереброзидов;
 - таурина (входящего в состав таурохолевой желчной кислоты; стимулирующего синтез соматотропного гормона; участвующего в синаптической передаче нервного импульса; обладающего антикальциевым эффектом);
 - ферментов печени, участвующих в метаболизме эндогенных и экзогенных веществ.
- Синтез соматомединов A_1 , A_2 , В и С, способствующих синтезу белков мышечной ткани; включению фосфатов и тимидина в ДНК, пролина в коллаген, уридина в РНК; угнетению липолиза.
- Гликолизирование полипептидных цепей:
 - гликопротеинов крови (альфа₁-макроглобулин и др.);
 - гликопротеинов, являющихся компонентами клеточных и субклеточных (митохондриальных и лизосомальных) мембран, что имеет огромное значение для завершения фагоцитоза;
 - гликопротеина — фибронектина, участвующего в межклеточном взаимодействии, за счет чего происходит торможение роста клеток.
- Синтез половых гормонов, а также интерферона, иммуноглобулина А, лизоцима.
- Синтез ферментов эпителиальных тканей, предупреждающих преждевременную кератинацию.
- Активация рецепторов для кальцитриола (активного метаболита витамина D).
- Синтез родопсина в палочках сетчатки, необходимого для сумеречного зрения.

Фармакокинетика. Усвоение витамина А из продуктов (яичный желток, сливочное масло и т. д.) и лекарственной формы, где он находится в виде эфирного эфира, происходит с участием специальной гидролазы поджелудочной железы слизистой оболочки тонкой кишки. У детей до 6 мес. гидролазы функционирует еще плохо. Для всасывания препарата важно наличие достаточного количества жирной пищи и желчи. Биоусвоение витамина А в среднем составляет 10%. Попавший в клетку эпителия кишечника витамин снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и в таком виде поступает в кровь. Из мышцы высвобождается только ацетат ретинола.

В крови витамин А соединяется со специальным белком, связывающим ретинол (БСР), синтезируемым в печени. Препарат, не связанный с белком, ток-

сичен. Затем образовавшийся комплекс (витамин А + БСР) соединяется с одним белком — транстеритином, препятствующим фильтрации препарата в почках. По мере использования тканями витамина А происходит его отщепление от вышеуказанных белков и поступление в ткани.

Поступление ретинола к плоду через плаценту в последнем триместре регулируется специальным механизмом, вероятно с фетальной стороны. Избыток витамина А депонируется в печени в виде эфира с пальмитиновой кислотой. Депо препарата в печени принято считать достаточным, если оно превышает 20 мкг/г ее ткани у новорожденного и 270 мкг/г ткани — у взрослого. Показателем содержания витамина А в печени служит и его уровень в плазме крови: если он меньше 10 мкг/дл, то у человека гиповитаминоз. У доношенного ребенка запасов витамина А хватает на 2–3 мес.

В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками и кишечником. Попав в кишечник, препарат участвует в энтерогепатической циркуляции. Элиминация осуществляется медленно: за 21 день из организма исчезает всего 34 % введенной дозы. Поэтому довольно велика опасность кумуляции препарата при повторных приемах.

Взаимодействие. Синергистом витамина А является витамин Е, который способствует сохранению ретинола в активной форме, всасыванию из кишечника и анаболическим его эффектам. Витамин А нередко назначают вместе с витамином D. При лечении гемалопии его следует назначать вместе с рибофлавином, никотиновой кислотой (о биологической роли названных витаминов — см. ниже).

Нельзя одновременно с витамином А назначать холестирамин, активированный уголь, нарушающие его всасывание.

Нежелательные эффекты. Осложнения обычно связаны с гипервитаминозом. Острая форма отравления проявляется в виде судорог, паралича. При хронической форме передозировки повышается внутричерепное давление, что сопровождается головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой; одновременно возникает отечность желтого пятна на сетчатой оболочке и связанные с этим нарушения зрения. У больного появляются геморрагии, а также признаки ретино- и нефротоксического действия больших доз витамина А; отмечают сильные боли в животе, ногах, спине, напряжение мышц шеи; на коже обнаруживаются явления дерматита, может быть блестящая эритематозная эксфолиативная сыпь, редко — алоpecia. Рентгенологически выявляют костные экзостозы, преждевременное закрытие эпифизов с последующей задержкой роста у детей.

Для ликвидации гипервитаминоза А отменяют его препарат и назначают маннит, снижающий внутричерепное давление и ликвидирующий симптомы менингизма; глюкокортикоиды, ускоряющие метаболизм данного витамина в печени и стабилизирующие мембраны лизосом в печени и почках. Витамин Е тоже стабилизирует клеточные мембраны. Викасол уменьшает опасность геморрагий.

Необходимо отметить, что большие дозы витамина А нельзя назначать беременным (особенно на ранних стадиях беременности) и даже за полтора года до беременности, так как очень велика опасность возникновения тератогенного эффекта.

Показания к применению.

- Профилактика и устранение гиповитаминоза. Специфических критериев выявления гиповитаминоза А не существует. Врач может ориентироваться на клинику (анорексия, замедление роста, низкая резистентность к инфекции, появление признаков менингизма, возникновение язвенного процесса на слизистых оболочках) и лабораторные данные (содержание витамина А в крови). Суточная потребность в витамине А составляет 1,5 мг или 5000 МЕ.
- Инфекционные заболевания (вместе с витамином С).
- Рахит (вместе с витамином D).
- Гемералопия и никталопия (вместе с рибофлавином и никотиновой кислотой).
- Кожные заболевания (псориаз, пустулезный дерматит, чешуйчато-клеточная карцинома, угревая болезнь, особенно при склонности к образованию обезображивающих рубцов и пр.).

Существуют специальные препараты витамина А для лечения заболеваний **глаза**: *тигазон (этретинат)* и *изотретиноин (роаккутан, аккутан)*. Они во много раз активнее ретинола. Использование этих препаратов может привести к депрессии, суицидным попыткам, психозу.

28.1.2. Витамин D

Всего известно 6 кальциферолов — веществ с D-активностью:

D₁ (ламистерол) — синтетическое вещество, в природе не существует;

D₂ (эргокальциферол) — поступает только с пищей растительного происхождения (хлеб, грибы и т. п.);

D₃ (холекальциферол) — синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей (с длиной волны 290–315 нм) и поступает с пищей животного происхождения (печень млекопитающих, рыб и птиц, рыбий жир, жирная рыба, творог, молочные продукты, яичный желток и т. п.);

D₄ (дегидрохолестерин) — провитамин D₃;

D₅ (ситокальциферол) — содержится в зернах пшеницы;

D₆ (стигмакальциферол) — содержится в некоторых растениях (хвощ, крапива и т.п.).

В качестве лекарственных средств применяют препараты витамина D₃ — *холекальциферола* и витамина D₂ — *эргокальциферола*. Препараты витамина D₃ бывают жирорастворимые (например, *вигантол*) и водорастворимые (например, *аквадетрим* или *детримакс бэби*); спиртовые растворы практически больше не применяют. Витамин D₃ на 25–40 % активнее витамина D₂.

Синтезированы активные метаболиты витамина D: *кальцидиол* (25(OH)D), *кальцитриол* (1,25(OH)₂D) и их производные, например *оксидевит (альфа-кальцидол)*, *рокальтрол (дигидротахистерол)*.¹

Дигидротахистерол (*тахистин*), провитамин D₃, аналог 1,25 (OH)₂D, равно эффективен с кальцитриолом, различия обнаружены только во времени наступления эффекта: кальцитриол повышает уровень кальция в плазме в течение 1–2 дней, тогда как дигидротахистеролу, так же как и кальцидиолу, требуется 1–2 нед. Недостатком дигидротахистерола является то, что его содержание в крови измерить невозможно.

К препаратам витамина D относят также *рыбий жир* (в 1 мл — 30 ME) и *тресковый рыбий жир* (в 1 мл — 1000 ME).

Фармакодинамика. Витамины D₂ и D₃ фармакологически неактивны. В организме работают их метаболиты, образующиеся в печени и почках (см. ниже). Метаболиты витамина D являются гормоноподобными веществами, они попадают в клетки органов-мишеней и могут вызвать:

1) *Негеномные эффекты*, которые возникают после взаимодействия с мембранными рецепторами за счет активации систем вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, фосфолипазы C, инозитол-3-фосфата, протеинкиназы C, ионов кальция и т. п.).

2) *Геномные эффекты* развиваются как результат последовательного взаимодействия активных метаболитов витамина D с мембранными, цитоплазматическими и после попадания в ядро с ядерными рецепторами. Витамин D связывается со специфическими ядерными рецепторами витамина D (VDR), которые регулируют экспрессию многих генов (уже сегодня идентифицировано 2727 генов), включая ген ионного канала TRPV6 (обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике), CALB1 (кальбиндин; обеспечивает транспорт кальция в кровеносное русло), BGLAP (остеокальцин; обеспечивает минерализацию костной ткани и гомеостаз кальция), SPP1 (остеопонтин; регулирует миграцию остеокластов), REN (ренин; обеспечивает регуляцию артериального давления, являясь ключевым элементом регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), IGFBR (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста, усиливает действие инсулиноподобного фактора роста), FGF23 и FGFR23 (факторы роста фибробластов 23; регулируют уровни кальция, фосфат-азотный процессы клеточного деления фибробластов), TGFBR1 (трансформирующий фактор роста бета-1; регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов), LRP2 (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2; является посредником эндоцитоза липопротеинов низкой плотности), INSR (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток) и т. д.

Фармакологические эффекты. Витамин D через регуляцию белкового и других видов обмена вмешивается в фосфорно-кальциевый гомеостаз (кальциемические, кальциемические эффекты) и во многие другие некальциемические эффекты (регуляция клеточного цикла, стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов, секреция инсулина, регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гемостаза, функционирования миокарда, развитие скелетных мышц и мозговой ткани, регуляция функции репродуктивной системы и др.), которым придают огромное значение.

Фармакокинетика. Всасывание витамина D происходит в дистальном отделе тонкой кишки. Причем его биоусвоение существенно зависит от поступления желчи и жира в кишечник. В среднем биоусвоение составляет 60–90%, но при недостатке желчи и жира оно может снижаться практически до 1%. Следует подчеркнуть, что биоусвоение синтетических и водорастворимых препаратов витамина D не зависит от уровня желчи и жира в кишечнике.

В плазме крови витамин D циркулирует в связи с белком α -глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Данный белок синтезируется в печени.