

А.Н. Бойко¹, Е.И. Гусев¹, О.В. Быкова², Л.М. Кузенкова², О.И. Маслова²

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ацетазоламид в детской неврологической практике: история и перспективы практического применения

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТКРЫВАЮТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДАВНО ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. БОЛЕЕ 50 ЛЕТ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИМЕНЯЮТ СИСТЕМНЫЙ ИНГИБИТОР КАРБОАНГИДРАЗЫ — АЦЕТАЗОЛАМИД. ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ СДЕЛАЛИ ЭТОТ ПРЕПАРАТ НЕЗАМЕНИМЫМ ДЛЯ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ, ОДНАКО ИСТИННЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН АЦЕТАЗОЛАМИДА ЗНАЧИТЕЛЬНО ШИРЕ, ЧЕМ ОБЛАСТЬ ЕГО ТРАДИЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ. НАСТОЯЩИЙ ОБЗОР ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА В РАЗЛИЧНЫХ СФЕРАХ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ, ПРИ КОТОРЫХ ЭТОТ ПРЕПАРАТ ТРАДИЦИОННО ПРИМЕНЯЮТ, А ТАКЖЕ АНАЛИЗ НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЦЕТАЗОЛАМИД, КАРБОАНГИДРАЗА, ДЕТИ, СИНДРОМ АПНОЭ ВО СНЕ, ГЛАУКОМА, ГИДРОЦЕФАЛИЯ, АТАКСИЯ ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ II ТИПА, МИГРЕНЬ ГЕМИПЛЕГИЧЕСКАЯ, ГИПЕРТЕНЗИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ.

40

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна,
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник отделения
психоневрологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-04-09
Статья поступила 05.04.2006 г.,
принята к печати 18.05.2006 г.

С середины XX в. и до наших дней ацетазоламид применяют в качестве системного ингибитора карбоангидразы, позволяющего длительно компенсировать хронические расстройства ликворообращения. На этом фармакологическом действии основывается многолетняя успешная практика применения ацетазоламида для лечения гидроцефалии у детей. Тем не менее, изучение спектра фармакологического действия ацетазоламида открывает всё новые свойства этого препарата, позволяющие расширить область его применения в детской неврологической практике. Цель данного обзора — систематизация научных и клинических данных об истории изучения и применения ацетазоламида, а также анализ дальнейших перспектив его использования в различных областях детской неврологии.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

С тех пор, как N.U. Meldrum и F.W.J. Roughton в 1932 г. выделили карбоангидразу, полный спектр функций этого фермента не определён [1]. Ацетазоламид впервые синтезировали R.O. Roblin at al. в 1950 г., описавшие его как специфический неконкурентный ингибитор карбоангидразы [2].

A.N. Boyko¹, Y.I. Gusev¹, O.V. Bykova², L.M. Kuzenkova², O.I. Maslova²

¹ Russian State Medical University, Moscow

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Acetazolamide in pediatric neurology: history and perspective of clinical use

RESUME THE UP-TO-DATE PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL FINDINGS HAVE REVEALED NEW OPPORTUNITIES FOR THE USE OF KNOWN FOR A LONG TIME PHARMACEUTICAL AGENTS IN VARIOUS FIELDS OF PRACTICAL MEDICINE. FOR MORE THAN 50 YEARS ACETAZOLAMIDE, SYSTEMIC CARBONIC ANHYDRASE INHIBITOR, HAS BEEN USED IN NEUROLOGY TO CORRECT LIQUORODYNAMIC DISORDERS. HIGH CLINICAL EFFICACY AND GOOD TOLERABILITY IN LONG-TERM USE HAS MADE ACETAZOLAMIDE AN ESSENTIAL AGENT IN PEDIATRIC NEUROLOGY, ALONG WITH THIS THE TRUE THERAPEUTIC APPLICATION OF ACETAZOLAMIDE IS MUCH WIDER THAN IT WAS TRADITIONALLY THOUGHT. THIS REVIEW ANALYZES THE EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF THE DRUG IN DIFFERENT BRANCHES OF PEDIATRIC NEUROLOGY, INCLUDING THOSE WHERE ACETAZOLAMIDE HAS BEEN TRADITIONALLY USED ALONG WITH NOVEL APPLICATIONS TO ADMINISTRATION OF THE DRUG IN CHILDREN.

KEY WORDS: ACETAZOLAMIDE, CARBOANHYDRASE, CHILDREN, SLEEP APNEA SYNDROME, GLAUCOMA, HYDROCEPHALY, EPISODIC ATAXIA TYPE II, MIGRAINE, INTRACRANIAL IDIOPATHIC BENIGN HEMIPLEGIC HYPERTENSION.

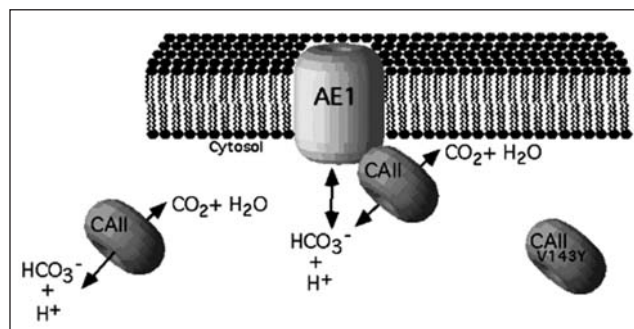
Ацетазоламид, блокируя активность карбоангидразы на уровне проксимального отдела нефрона, приводит к уменьшению образования в клетках канальцев угольной кислоты, вследствие чего уменьшается поступление в кровь иона HCO_3^- , служащего для пополнения щелочных резервов, и поступление в мочу иона H^+ , обменивающегося на Na^+ [3, 4]. В результате увеличивается экскреция натрия с мочой в виде гидрокарбонатов. Реабсорбция хлора изменяется мало, что в сочетании с уменьшением образования и поступления в кровь гидрокарбонатного иона приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза [4]. В дистальных канальцах и собирательных трубках из-за снижения интенсивности обмена H^+ на Na^+ усиливается экскреция K^+ в качестве адаптивного механизма, направленного на компенсацию потери Na^+ с мочой. Это приводит к развитию гипокалиемии, реакция мочи становится щелочной, что сопровождается увеличением экскреции кальция. Увеличение экскреции Na^+ обуславливает повышение диуреза. Кроме того, повышение градиента Na^+ в дистальных канальцах, в которых он обменивается на K^+ , сопровождается потерями последнего. Толерантность к ацетазоламиду развивается быстро, так как длительная потеря бикарбонатов сопровождается метаболическим ацидозом, в результате чего и без участия карбоангидразы в канальцевую жидкость поступает достаточное количество ионов H^+ . В этот период диуретическое действие прекращается, поэтому ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами; в качестве салуретиков их не применяют [3, 4].

Карбоангидраза — фермент, относящийся к цинкопротеинам и участвующий в процессе гидратации и дегидратации угольной кислоты. Этот фермент сосредоточен в клеточных элементах, в тканевых жидкостях его не обнаруживают. На сегодняшний день доказано существование не менее четырёх изоферментов карбоангидразы. Наиболее широко в организме человека данный фермент представлен двумя изоферментами — карбоангидраза I и карбоангидраза II, которые присутствуют в эритроцитах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почках, ресничного тела глаза, сосудистых сплетений желудочков головного мозга [6].

В эритроцитах взрослого человека изоферменты карбоангидразы I и II присутствуют в достаточно высоких концентрациях, причём концентрация изофермента I приблизительно в семь раз превышает таковую изофермента II. Изофермент II, в свою очередь, является самой широко представленной в организме изоформой карбоангидразы, его наследственная недостаточность приводит к развитию синдрома остеопетроза с почечным канальцевым ацидозом (одна из форм болезни Альберса-Шёнберга или мраморной болезни). Дефицит изофермента I, насколько известно, не вызывает у человека какой-либо клинической патологии. Изофермент карбоангидразы III преимущественно располагается в мышечной ткани. Изофермент карбоангидразы IV предположительно является поверхностным мембранным белком в лёгочной ткани. Возможно, он также располагается в проксимальных отделах почечных канальцев. Все изоформы карбоангидразы катализируют схожие биохимические реакции, однако известно, что изофермент карбоангидраза II взаимодействует с CO_2 и угольной кислотой быстрее, чем остальные формы этого фермента. До недавнего времени считали, что в центральной нервной системе карбоангидраза представлена только в клетках глии, однако исследования, проведённые в 90-х годах XX в., показали наличие высокой концентрации этого фермента в эндотелии сосудов мозга, а также в нейронах мозжечка [7].

Угольные ангидразы — широко распространённое семейство ферментов, катализирующих обратимую двухэтапную реакцию: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. I реакция — превращение углекислого газа в угольную кислоту ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$); последняя впоследствии диссоциирует на гидроксильный ион и бикарбонат (II реакция: $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). карбоангидразы не только способствуют синтезу иона HCO_3^- для транспорта через мембрану, но также утилизируют уже прошедший через мембрану ион HCO_3^- . Таким образом, эта группа ферментов играет ключевую роль в обеспечении транспорта ионов HCO_3^- через клетки и эпителиальные стенки. Белки анионного обмена плазматической мембраны, транспортирующие хлорид и бикарбонат через большинство мембран, представляют собой модель для понимания транспортных процессов иона HCO_3^- . Недавно было экспериментально доказано, что один из белков анионного обмена (AE1), обнаруженный в эритроцитах и почках, связывает изофермент карбоангидразы II своим цитоплазматическим С-хвостом. Детали физиологического взаимодействия между AE1 и карбоангидразой I можно проиллюстрировать на примере обмена $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ в клетках. Воздействие на AE1-клетки ингибитора карбоангидразы ацетазоламида полностью подавляет анионный обмен, что показывает значимость активности эндогенной карбоангидразы II в транспортных процессах [7, 8] (рисунк).

Рис. Модель взаимодействия карбоангидразы II (CAII) с цитоплазматическим С-хвостом белка анионного обмена AE1. Карбоангидраза II катализирует обратимое превращение CO_2 и воды в HCO_3^- и H^+ , тогда как AE1 переносит HCO_3^- в обмен на Cl^- через плазматическую мембрану. После активации HCO_3^- , карбоангидраза II вырабатывает субстрат для транспорта AE1, в процессе которого потребляется HCO_3^- . Модель показывает, что карбоангидраза II может существовать как в комплексе с плазматической мембраной, так и в свободном состоянии в цитозоле. Карбоангидраза II V143Y — каталитически-бездельствующая мутантная форма фермента [10].



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЦЕТАЗОЛАМИДА

Ацетазоламид — N-[5-(Аминосульфонил)-1,3,4-тиадиазол-2]ацетамид — ингибитор карбоангидразы, обладающий относительно слабым диуретическим действием. После приёма внутрь, ацетазоламид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его максимальная концентрация в крови после приёма 500 мг достигается через 1–3 ч и составляет 12–27 мкг/мл; определяемая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч после приёма препарата. Ацетазоламид проникает через плацентарный барьер, а также, в небольших количествах, — в грудное молоко. При применении ацетазоламида в терапевтических концентрациях препарат в высокой степени связывается с белками плазмы (> 96%). Выведение из организма происходит за счёт активной секреции в проксимальных

канальцах почек. Препарат не накапливается в тканях. Диуретический эффект основан на угнетении активности карбоангидразы в почках и изменении кислотно-основного состояния в организме. Угнетение карбоангидразы приводит к уменьшению образования угольной кислоты и снижению реабсорбции бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, повышается выделение с мочой ионов натрия и бикарбоната, в связи с чем увеличивается выделение воды, pH мочи повышается. Увеличения выделения хлоридов не происходит. В экспериментальных исследованиях на человеке было показано, что применение ацетазоламида сопровождается прямым сосудорасширяющим действием, которое обусловлено активацией калиевых каналов, регулируемых кальцием (K/Ca каналы) [11].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Физиологические эффекты ацетазоламида отчётливы и легко поддаются количественной оценке. Один из наиболее значимых физиологических и клинических эффектов препарата — способность быстро увеличивать скорость церебрального кровотока при внутривенном введении [8]. Ангиографические исследования, проведённые в 90-е годы XX в. показали, что через 3 мин после внутривенной инъекции 1000 мг ацетазоламида скорость церебрального кровотока возрастает на 50%, а через 20 мин — на 60% по сравнению с исходным, без изменения при этом уровня церебральной оксигенации [13, 14]. Этот эффект быстрой дилатации церебральных сосудов используют для оценки гемодинамической значимости стеноза или окклюзии артерий у пациентов с патологией интра- и экстракраниальных артерий [15].

Длительное применение ацетазоламида вызывает снижение гематокрита на 10%, не влияя при этом на концентрацию гемоглобина, за счёт перераспределения жидкости из эритроцитов в плазму крови. Даже через 7 дней после отмены ацетазоламида его обнаруживают в высоких концентрациях в эритроцитах, что объясняет пролонгированный эффект снижения гематокрита, сохраняющийся после прекращения терапии.

ОБЛАСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Длительную терапию ацетазоламидом практикуют для предупреждения и лечения острой горной болезни, вызываемой высотной гипоксией. Это состояние развивается у неадаптированных лиц на высоте, превышающей 3000 м, особенно при быстром подъёме на неё и высоком напряжении. Симптомы могут варьировать по выраженности от тошноты, слабости и головной боли до отёка мозга и лёгких. На большой высоте гипервентиляция в ответ на снижение парциального давления кислорода уменьшается вследствие развивающегося алкалоза. Возникающий при приёме ацетазоламида метаболический ацидоз повышает активность дыхательного центра, что позволяет под-

держивать достаточную оксигенацию [16, 17]. Несколько позже ацетазоламид стали успешно применять в комплексной терапии хронической дыхательной недостаточности с гипоксией и гиперкапнией. В этих случаях положительное действие ацетазоламида, вероятно, обусловлено стимуляцией дыхания за счёт метаболического ацидоза, который возникает при подавлении почечной карбоангидразы. Тем не менее, считают, что применение ацетазоламида как стимулятора дыхания при хронических обструктивных заболеваниях лёгких должно ограничиваться редкими случаями острой гиперкапнии [18].

Широкое клиническое применение ацетазоламид нашёл в офтальмологии, как препарат снижающий внутриглазное давление при лечении глаукомы. Это действие не связано с мочегонным эффектом, так как некоторые диуретики (тиазиды) могут даже несколько повышать внутриглазное давление. Образование внутриглазной жидкости — процесс активный, для него необходимы ионы бикарбоната, которые обеспечиваются карбоангидразой. Её ингибирование сопровождается уменьшением образования внутриглазной жидкости и снижением внутриглазного давления. Это действие местное и не зависит от изменений кислотно-основного равновесия в других средах организма. Толерантности к этому эффекту не развивается [3].

Доказана эффективность ацетазоламида при семейных гемиплегических мигренях и эпизодических атаках II типа, ассоциированных с мутацией нейронального гена кальциевых каналов *CACNA1A*. Субклиническое нарушение нервно-мышечной передачи, связанное с дисфункцией кальциевых каналов двигательных аксонов, контролирующей уровень выброса ацетилхолина, может быть выявлено с помощью одноканальной электромиографии у всех пациентов с мигренью. Назначение ацетазоламида в таких ситуациях приводит к уменьшению частоты и интенсивности приступов мигрени и нормализации электромиографической картины [19].

Для лечения эпилепсий ацетазоламид начали применять в 1952 г. Ряд авторов считают ацетазоламид препаратом третьей очереди выбора при некоторых резистентных формах эпилепсии, включая таковые с парциальными приступами, абсансами, генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими пароксизмами, а также препаратом второй очереди выбора при катамениальной эпилепсии [20]. Механизмы действия ацетазоламида, обеспечивающие его противосудорожный эффект, остаются дискуссионными, наиболее значимые из них представлены в таблице.

Широкое применение ацетазоламида в детской неврологической практике связано с влиянием препарата на хориоидальные сплетения желудочков мозга. Снижение активности карбоангидразы в эндотелиальных клетках сплетений приводит к уменьшению секреции и улучшению оттока спинномозговой жидкости и таким образом, к снижению ликворного давления [21]. Идиопатическая доброкачественная внутричерепная гипертензия (*pseudotumor*

Таблица. Основные механизмы действия ацетазоламида при пароксизмальных состояниях

Уменьшение внеклеточной концентрации основных «электрогенных» ионов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+})	Увеличение мембранного потенциала покоя, увеличение порога возбуждения нейрона при сниженных градиентах основных ионов, ответственных за генерацию потенциала действия
Сдвиг pH в сторону ацидоза	Облегчение реализации эффекта тормозных синапсов (преимущественно ГАМК-эргических)
Умеренный ацидоз	Увеличение сродства гемоглобина к кислороду на тканевом уровне, в том числе в ЦНС, что является одним из механизмов адаптации метаболизма патологического нейрона

cerebri) — синдром внутричерепной гипертензии, сочетающийся с нормальным составом ликвора и отсутствием изменений при нейровизуализации мозговых структур и ликворной системы (размеры желудочков мозга могут быть нормальными или слегка увеличенными). Синдром специфической этиологии чаще диагностируют у детей до 6 лет, тогда как идиопатические формы наблюдаются у детей старше 11 лет и у взрослых. К наиболее частым причинам доброкачественной внутричерепной гипертензии относят перенесённый средний отит, черепно-мозговую травму, применение некоторых лекарственных препаратов (тетрациклин, налидиксовая кислота, гормоны щитовидной железы, пероральные контрацептивы). Основные клинические проявления синдрома — головная боль, рвота, диплопия; при осмотре выявляют поражение отводящего нерва и отёк диска зрительного нерва. Для лечения *pseudotumor cerebri* применяют ацетазоламид в дозе 10 мг/кг в сут, при необходимости комбинируя его с дексаметазоном и люмбальными пункциями [11].

Для лечения гидроцефалии ацетазоламид был впервые применен A.R. Elwidge et al. в 1957 г. С тех пор ацетазоламид остаётся ведущим препаратом консервативной терапии этой патологии [23, 24]. По эпидемиологическим данным, частота гидроцефалии составляет 4–10 случаев на 1000 новорождённых. В 50% случаев родовая черепно-мозговая травма осложняется развитием водянки мозга. Стойкие расстройства ликворообращения и расширение ликворосодержащих полостей наблюдают у 20–94% пациентов с опухолями головного мозга, а при цереброваскулярной патологии — у 5–30%. Постнатальная черепно-мозговая травма становится причиной гидроцефалии в 10–40% случаев [25]. Воспалительные заболевания нервной системы обуславливают возникновение ликворной гипертензии у 5–60% больных. Развитие гидроцефалии, как правило, отягощает течение основного заболевания и ухудшает прогноз. Выбор метода лечения гидроцефалии зависит от её этиологии и формы, а также от сроков манифестации, хотя и не всегда определяется только этими факторами. Лечение прогрессирующей гидроцефалии во всех случаях следует начинать с консервативных методов, и лишь при их безуспешности и отсутствии противопоказаний прибегают к оперативному вмешательству. В тех случаях, когда гидроцефалия развивается вследствие текущего патологического процесса в головном мозге (менингоэнцефалит, черепно-мозговая травма), лечение её необходимо проводить на фоне терапии основного заболевания [26]. Консервативное лечение гидроцефалии зависит от течения процесса. При остром прогрессировании водянки с быстрым нарастанием внутричерепной гипертензии назначают препараты, с помощью которых снижение давления достигается в максимально сжатые сроки. К ним в первую очередь относятся гиперосмотические средства и салуретики. Главная цель терапии гидроцефалии при её хроническом течении — угнетение секреции ликвора и усиление его резорбции, основу патогенетического лечения в таких случаях составляет применение ацетазоламида [23].

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Детям в возрасте до 1 года ацетазоламид назначают в дозе 70–80 мг/кг в сут в 2–3 приёма. Детям второго года жизни дозу снижают до 50 мг/кг в сут. Максимальная доза в последующем не должна превышать 750 мг/сут. При де- и субкомпенсации гидроцефалии ацетазоламид принимают непрерывно до достижения компенсации заболевания. При компенсированной гидроцефалии, в случае присоединения интеркуррентных заболеваний,

Диакарб

АЦЕТАЗОЛАМИД
ТАБЛЕТКИ 250 МГ, №24

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

- Терапия ликвороциркуляторных расстройств
- Лечение эпилепсии (в составе комбинированной терапии)



За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

 polpharma

115477, г. Москва, ул. Кантемировская, д. 58
Тел.: (495) 231-79-76. Тел./факс: (495) 231-26-94
E-mail: info@polpharma.ru www.polpharma.ru

препарат назначают курсами на 2–3 нед в возрастных дозировках.

Следует помнить, что ацетазоламид нецелесообразно назначать при острой внутричерепной гипертензии, обусловленной отёком мозга. Усугубляя и без того выраженный тканевый ацидоз, он в таких случаях может ухудшить состояние больного [28].

У детей первых месяцев жизни с органическим поражением ЦНС, с синдромами дисгенезий головного мозга, с анамнестическими указаниями на последствия внутриутробной инфекции при параклиническом обследовании выявляют вентрикуломегалию в сочетании с другими значимыми неврологическими расстройствами, но без клинических симптомов, характерных для повышения ликворного давления. Данное состояние является последствием перенесённого воспалительного процесса и, по определению В.Р. Пурина и Т.П. Жуковой, расценивается как гидроцефалия нормотензивная (пассивная или «ex vaso»). Больным с изолированным синдромом вентрикуломегалии, при отсутствии симптомов внутричерепной гипертензии, дегидратирующая терапия не показана [23, 29].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Побочные реакции при терапии ацетазоламидом возникают нечасто, к ним можно отнести одышку, слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, рвоту, парестезии. Ацетазоламид может вызывать явления внутричерепной гипотензии в случаях, если его назначают больным с гидроцефалией и нормальным внутричерепным давлением.

Ацетазоламид относится к малотоксичным препаратам и хорошо переносится даже при длительном приёме. Тем не менее, следует учитывать, что длительное применение ацетазоламида нередко приводит к развитию метаболического ацидоза. При этом среди больных с исходными признаками ацидоза отмечена тенденция к более высокому содержанию ацетазоламида в крови, ультрафильтрате плазмы и эритроцитах по сравнению с больными без ацидоза. В связи с калийурическим действием ацетазоламида и развитием ацидоза при его применении необходима коррекция калиевого обмена, а при возникновении одышки — назначение бикарбоната натрия.

Применение ацетазоламида у больных с нарушенной функцией почек может вызывать спутанность сознания. Один случай синдрома Герстмана (частичное нарушение схемы тела) описан и у больного с нормальной функцией почек. Описаны тяжёлые токсические эффекты при применении ацетазоламида на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетические исследования у добровольцев показали, что применение ацетазоламида на фоне длительного приёма ацетилсалициловой кислоты сопровождается статистически значимым снижением связывания препарата с белками плазмы и его почечного клиренса. Внутриклеточный ацидоз, развивающийся вследствие терапии ацетазоламидом, может сопровождаться гипоцитратурией, что повышает риск образования почечных камней. Существуют данные, что применение ацетазоламида может усугублять гипергликемию у больных с сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе, но, вероятно, не приводит к повышению концентрации глюкозы в крови у здоровых лиц.

По мнению В.Р. Пурина и соавт., ацетазоламид лучше переносится именно в раннем детском возрасте. Тем не менее, следует подчеркнуть, что назначение ацетазоламида новорождённым не оправдано в связи с малой активностью карбоангидразы в первую неделю жизни [23].

Некоторые побочные эффекты ацетазоламида применяют как терапевтические. В частности, ацетазоламид назначают для достижения ацидоза, что оказывает благоприятное воздействие при абсансах, кроме того, его калийурические свойства применяют при гиперкалиемической форме периодического паралича (болезнь Гамсторпа) — аутосомно-доминантном наследственном заболевании, связанным с мутацией гена натриевых каналов, который картирован на хромосоме 17q23–25. Паралитические атаки при этом заболевании могут варьировать по тяжести, частоте и продолжительности. Во время приступа содержание калия в сыворотке крови резко повышено, а в мышцах — снижено. Независимо от тяжести и частоты паралитических атак, на их фоне у многих пациентов развивается прогрессирующая миотония [30].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Результаты клинических исследований, проведённых в течение последнего десятилетия, позволили рассматривать ацетазоламид как стимулятор дыхательной функции для длительного применения у взрослых без патологии лёгких, страдающих от синдрома апноэ во сне [32, 33].

В педиатрической практике синдром апноэ во сне — весьма распространённое патологическое состояние, его частота достигает 2–4% в общей популяции. Под термином «детское апноэ во сне» подразумевают апноэ центрального или обструктивного характера, возникающее у детей во время сна. Выделяют 4 варианта данного синдрома: апноэ у недоношенных, очевидный жизнеугрожающий эпизод (apparent lifethreatening event), апноэ раннего детского возраста, синдром обструктивного апноэ во сне. Синдром апноэ проявляется остановкой дыхания продолжительностью более физиологической нормы (патологическим считают сонное апноэ продолжительностью 9–12 сек). Также патологическими считают:

- часто возникающие физиологические апноэ;
- сочетание апноэ (физиологических и патологических) с периодическим дыханием (3 и более эпизода остановки дыхания продолжительностью 3 сек и более, чередующиеся с периодами нормального дыхания, продолжительностью 20 сек и менее);
- сочетание апноэ с поверхностным дыханием (гиповентиляция, сочетающаяся с брадикардией); апноэ с учащённым дыханием (гипервентиляцией);
- апноэ с длительным периодическим дыханием (более 12–15% времени сна у недоношенных и более 2–3% у доношенных).

У недоношенных эпизоды апноэ во сне связаны с незрелостью дыхательной системы. У 50–80% недоношенных, родившихся на 31-й неделе гестации, отмечают эпизоды апноэ во сне. Возникновение апноэ у новорождённых также обусловлено пониженной чувствительностью к углекислому газу. В развитии «очевидного жизнеугрожающего эпизода» и апноэ у детей раннего детского возраста решающую роль играет недостаточная зрелость центральной регуляции дыхания. Эпизоды апноэ у детей раннего возраста могут провоцировать такие факторы, как резкое запрокидывание головы, кормление, рвота, болезненные внешние раздражители. Апноэ у детей проявляется признаками гиповентиляции (бледность кожных покровов или цианоз, мышечная гипотония). При часто повторяющихся эпизодах возможно развитие лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка, в отдельных случаях — увеличение эритропоэза в печени.

Наиболее распространённые подходы к лечению апноэ сна у детей включают улучшение сердечной функции, ингаляции кислорода в ночное время и дыхание под повышенным давлением. Эффект стимуляции лёгочной вентиляции за счёт метаболического ацидоза, вызываемого ацетазоламидом, позволил предположить, что применение этого препарата будет эффективным у детей при нарушениях дыхания во время сна. Опубликованный в литературе опыт использования ацетазоламида для коррекции дыхательных расстройств сна у детей позитивен, однако, к сожалению, пока представлен лишь единичными исследованиями [34].

Таким образом, результаты современных фармакологических и клинических исследований открывают новые возможности для применения давно известных лекарственных средств в различных областях практической медицины. Новые фармакологические эффекты ацетазоламида, обнаруженные у этого традиционного для педиатрии препарата, в сочетании с его хорошей переносимостью при длительном приёме, наглядно демонстрируют актуальность и необходимость углублённого изучения дальнейших перспектив использования данного препарата в детской неврологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Meldrum N.U., Roughton F.W.J. Some properties of carbon anhydrase, the carbon dioxide enzyme present in blood // *J. Physiol. Lond.* — 1932. — V. 75. — P. 15.
- Roblin R.O., Clapp J.W. The preparation of heterocyclic sulfonamides // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — V. 72. — P. 4890.
- Rassam S.M., Patel V., Kohner E.M. The effect of acetazolamide on the retinal circulation // *Eye.* — 1993. — V. 7. — P. 697–702.
- Kiss B., Dallinger S., Findl O. et al. Acetazolamide-induced cerebral and ocular vasodilation in humans is independent of nitric oxide // *Am. J. Physiol.* — 1999. — V. 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45). — R1661–R1667.
- Friberg L., Kastrup J., Rizzi D. et al. Cerebral blood flow and end-tidal PCO₂ during prolonged acetazolamide treatment in humans // *Am. J. Physiol.* — 1998. — V. 258 (Heart Circ. Physiol. 27). — H954–H959.
- Loeschcke H.H., Ahmad H.R. Transients and steady state of chloride-bicarbonate relationship of brain extracellular fluid / In: *Biophysics and Physiology of Carbon Dioxide*, edited by C. Bauer, G. Gross, and H. Bartsch. — Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1980. — P. 439–448.
- Whitney P.L., Briggles T.V. Membrane-associated carbon anhydrase purified from bovine lung // *J. Biol. Chem.* — 1982. — V. 257. — P. 1256–1259.
- Vanvalleghem, De Reuck J., Hemelsoet D., De Weweire M., Strijckmans K., Lemahieu I. Blood flow and acetazolamide vasoreactivity in post-hypoxic-ischaemic amnesia: a positron emission tomographic study *European Journal of Neurology*, 2002; 9 (2), P. 56–62.
- Lyons M.K., Meyer F.B. Cerebrospinal Fluid Physiology and the Management of Increased Intracranial Pressure // *Mayo Clinic Proceedings.* — 1990 — V. 65 — P. 684–707.
- Tashian R.E., Carter N. D. Biochemical genetics of carbon anhydrase // *Adv. Hum. Genet.* — 1996. — V. 7. — P. 1–56.
- Griggs R.C., Nutt J.G. Episodic ataxias as channelopathies // *ANN Neurol.* — 1995. — V. 37. — P. 260–264.
- Klinge P., Berding G., Brinker T., Schuhmann M., Knapp W.H., Samii M. PET-studies in idiopathic chronic hydrocephalus before and after shunt-treatment: the role of risk factors for cerebrovascular disease (CVD) on cerebral hemodynamics. *Acta Neurochir Suppl.* 2002; 81:43–5.
- Piegras A., Schmiedek P., Leindinger G. et al. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide // *Stroke.* — 1990. — V. 20. — P. 45–52.
- Dallinger S., Bobr B., Findl O. et al. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow // *Stroke.* — 1998. — V. 29. — P. 997–1001.
- Prior M.J., Cooper K.M., May L.G. et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Cephalalgia.* — 2002. — V. 22(9). — P. 740–748.
- Hackett P.H., Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness // *Lancet.* — 1976. — 1. — P. 1149–1154.
- Dumont L., Mardirosoff C., Tramer M.R. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review // *BMJ.* — 2000. — V. 321(7256). — P. 267–272.
- DeBacker W.A., Verbraecken J., Willemen M. et al. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 151 (1). — P. 87–91.
- Ambrosini A., Pierelli F., Schoenen J. Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs // *A. Clin. Infect. Dis.* — 2002. — 35(6). — P. 769–772.
- Pack A.M., Morrell, M.J. Treatment of Women With Epilepsy // *Semin. Neurol.* — 2002. — V. 22(3). — P. 289–298.
- Микелл Т.Д., Вард Д.Д. Количественная оценка внутричерепной гипертензии и её лечение / Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте: ред. Дж. Пеллок, Э.К. Майер — М.: Медицина, 1988. — С. 101–148.
- Mathews M.K., Sergott R.C., Savino P.J. Pseudotumor cerebri // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2003. — 14(6). — P. 364–370.
- Пурин В.Р., Жукова Т.П. Врождённая гидроцефалия — М.: Медицина, 1974 — 214 с.
- Elwidge A.R., Branch C.H., Thompson G.B. Observation on a case of hydrocephalus treated with diamox // *J. Neurosurg.* — 1957. — V.14 — P. 628–629.
- Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых. — СПб.: Питер, 2001 — 219 с.
- Chumas P., Tyagi A., Livingston J. Hydrocephalus - what's new? // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2001 — V. 85 — P. 149–154.
- Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорождённых — СПб.: СОТИС, 1993 — 374 с.
- Современная терапия в неонатологии; пер. с англ., под ред. Н.П. Шабалова — М.: МЕДпресс, 2000. — 261 с.
- Amiel-Tison C., Grenier A. Neurological Assessment During the First Year of Life — N.Y.: Oxford University Press, 1986 — 197 p.
- Bradwell A.R., Dykes P.W., Coote J.H. Effects of acetazolamide on exercise performance and muscle mass at high altitude // *Lancet.* — 1986. — 1. — P. 1001–1005.
- Alm P., Berggren L., Hartvig P., Roosdorph M. Monitoring acetazolamide treatment // *Acta Ophthalmol.* — 1982. — V. 60. — P. 24–34.
- Smith I., Lasserson T.J., Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnea in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — № 19, № 2. — CD003002.
- White D.P., Zwillich C.W., Pickett C.K. et al. Central sleep apnea improvement with acetazolamide therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1982. — V. 142, № 10. — P. 1816–1819.
- Philippi H., Bieber I., Reitter B. Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea // *J. Child. Neurol.* — 2001. — V. 16, № 8. — P. 600–603.