

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
УЧЕБНИК ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ
УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

В двух томах

Том 1

Под редакцией
И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова

Харьков
Издательство НФаУ
«Золотые страницы»
2005

УДК 615.03
ББК 52.81
К49

*Утверждено Министерством образования и науки Украины
(письмо от 18.03.2005 г. № 14/18.2-574)*

Авторы: С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева, В.И. Мальцев, Н.П. Безуглая, А.П. Викторов, С.Б. Попов, О.Р. Пиняжко, В.К. Гринь, В.Н. Казаков, И.А. Валитова, Е.Н. Налетова, О.В. Крайдашенко, В.Я. Беренфус

Рецензенты: Г.Н. Войтенко, доктор медицинских наук, профессор Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; О.А. Яковлева, доктор медицинских наук, профессор Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова

Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.:
К49 В 2 т. Т. 1 / С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.;
Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. —
Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. — 448 с.

ISBN 966-615-246-0 (т. 1)

ISBN 966-615-245-2

ISBN 966-400-006-X (Золотые страницы)

В первом томе учебника изложены основные положения клинической фармакологии. На современном методическом уровне рассмотрены классификация, фармакодинамика, фармакокинети ка, взаимодействие и побочное действие антигипертензивных, антиангинальных, антиаритмических лекарственных средств, а также препаратов, используемых для коррекции нарушений липидного обмена, при хронической сердечной недостаточности, нарушении бронхиальной проходимости и влияющих на систему свертывания крови.

Для студентов медицинских и фармацевтических вузов, интернов, ординаторов, практикующих врачей всей специальности и клинических провизоров.

**УДК 615.03
ББК 52.81**

**ISBN 966-615-246-0 (т. 1)
ISBN 966-615-245-2
ISBN 966-400-006-X (Золотые страницы)**

© С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева, В.И. Мальцев, Н.П. Безуглая, А.П. Викторов, С.Б. Попов, О.Р. Пиняжко, В.К. Гринь, В.Н. Казаков, И.А. Валитова, Е.Н. Налетова, О.В. Крайдашенко, В.Я. Беренфус, 2005
© Национальный фармацевтический университет, 2005

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	14
ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ	16
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	21
1.1. Фармакодинамика лекарственных средств	21
1.2. Избирательность (селективность) действия.....	23
1.3. Фармакокинетика лекарственных средств.....	24
1.4. Факторы, оказывающие влияние на действие и применение лекарственных средств.....	30
1.5. Побочное действие лекарственных средств.....	36
1.6. Государственная система фармакологического надзора в мире и в Украине.....	41
1.7. Роль фармацевта (провизора, клинического провизора) в системе фармакологического надзора различных стран мира	50
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	55
2.1. Лекарственные средства, стимулирующие центральные α_2 -адренорецепторы.....	62
2.2. Агонисты имидазолиновых рецепторов	73
2.3. Симпатолитики	76
2.4. α_1 -адреноблокаторы	87
2.5. β -адреноблокаторы.....	97
2.5.1. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) без внутренней симпатомиметической активности.....	102
2.5.2. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с внутренней симпатомиметической активностью.....	106
2.5.3. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) без внутренней симпатомиметической активности.....	112

2.5.4. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с внутренней симпатомиметической активностью	117
2.5.5. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с α_1 -адреноблокирующей активностью	120
2.5.6. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с вазодилатирующей активностью	122
2.6. Антагонисты кальция	124
2.7. Лекарственные средства, влияющие на функциональное состояние ренин-ангиотензиновой системы	136
2.7.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	136
2.7.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II	148
2.8. Вазодилататоры	150
2.9. Диуретики	155
2.9.1. Петлевые диуретики	157
2.9.2. Тиазидные диуретики.....	161
2.9.3. Нетиазидные сульфонамиды	163
2.9.4. Калийсберегающие диуретики	164
2.10. Лекарственные средства, используемые при гипертонических кризах	168
2.10.1. Ганглиоблокаторы	169
2.10.2. Антигипертензивные лекарственные средства других групп.....	170
2.11. Принципы комбинированного использования антигипертензивных лекарственных средств	175
2.12. Особенности выбора антигипертензивных лекарственных средств у лиц с сопутствующей патологией	177

**ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ
ТОНУС СОСУДОВ**

3.1. Лекарственные средства с прямым миотропным сосудосуживающим действием	186
3.2. Дофаминомиметические и адреномиметические лекарственные средства	188
3.3. Лекарственные средства для длительного лечения артериальной гипотонии	192

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	194
4.1. Органические нитраты.....	196
4.2. β -адреноблокаторы как антиангинальные лекарственные средства.....	207
4.3. Антагонисты кальция как антиангинальные лекарственные средства.....	212
4.4. Антиангинальные лекарственные средства разных групп.....	216
4.5. Лекарственные средства, улучшающие метаболизм миокарда.....	225
4.6. Комбинированное использование антиангинальных лекарственных средств.....	228
4.7. Оценка эффективности антиангинальных лекарственных средств.....	229
4.8. Лечение стенокардии при наличии сопутствующей патологии.....	230
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	234
5.1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).....	237
5.2. Фибраты.....	241
5.3. Лекарственные средства, препятствующие всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике (секвестранты желчных кислот).....	246
5.4. Витамины.....	249
5.5. Гиполипидемические лекарственные средства других групп.....	252
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ГЕМОСТАЗ)	256
6.1. Антикоагулянты.....	258
6.1.1. Антикоагулянты прямого действия.....	259

6.1.1.1. Гепарины среднелекулярные.....	260
6.1.1.2. Гепарины низкомолекулярные.....	264
6.1.2. Антикоагулянты непрямого действия.....	267
6.1.3. Концентрат антитромбина III.....	275
6.2. Фибринолитические лекарственные средства.....	276
6.2.1. Плазмин.....	276
6.2.2. Предшественник плазмينا.....	278
6.2.3. Активаторы плазминогена.....	279
6.3. Антиагреганты.....	283
6.3.1. Лекарственные средства, угнетающие ЦОГ.....	284
6.3.2. Лекарственные средства, угнетающие ФДЭ.....	289
6.4. Антигеморрагические и гемостатические лекарственные средства.....	293
6.4.1. Препараты витамина К.....	295
6.4.2. Активаторы образования тромбопластина и прокоагулянты, получаемые из донорской крови.....	296
6.5. Ингибиторы фибринолиза.....	299
6.6. Антагонист (антидот) гепарина.....	305
6.7. Лекарственные средства, применяемые при гемофилии.....	306

**ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ..... 310**

7.1. Патофизиология и современные взгляды на фармакотерапию хронической сердечной недостаточности.....	310
7.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности.....	316
7.3. Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности.....	317
7.4. Гликозидные кардиотонические лекарственные средства в лечении хронической сердечной недостаточности.....	319
7.5. Общие принципы назначения сердечных гликозидов.....	324
7.6. Критерии оценки эффективности и безопасности сердечных гликозидов.....	334

7.7. Факторы, влияющие на эффективность сердечных гликозидов	335
7.8. Дигиталисная интоксикация	337
7.9. β -адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности	343
7.10. Негликозидные кардиотонические лекарственные средства	344
7.11. Кардиостимулирующие лекарственные средства	347

**ГЛАВА 8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ..... 353**

8.1. Класс I. Антиаритмические "мембраностабилизирующие" лекарственные средства	355
8.1.1. Антиаритмические лекарственные средства класса IA.....	355
8.1.2. Антиаритмические лекарственные средства класса IB.....	363
8.1.3. Антиаритмические лекарственные средства класса IC.....	370
8.2. Класс II. β -адреноблокирующие лекарственные средства	373
8.3. Класс III. Лекарственные средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия	375
8.4. Класс IV. Антагонисты кальция	378
8.5. Лекарственные средства других групп, применяемые при нарушениях ритма	379
8.5.1. Сердечные гликозиды	379
8.5.2. Лекарственные средства, содержащие ионы калия и магния.....	381
8.6. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях проводимости миокарда.....	381
8.6.1. Блокаторы M-холинорецепторов.....	382
8.6.2. β_1 - и β_2 -адреномиметики.....	386

**ГЛАВА 9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ
ПРИ НАРУШЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ
ПРОХОДИМОСТИ (БРОНХООБСТРУКТИВНОМ
СИНДРОМЕ) 390**

9.1. M-холиноблокаторы	393
------------------------------	-----

9.2. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики)	398
9.2.1. Непрямые адреномиметики.....	398
9.2.2. Прямые адреномиметики.....	400
9.2.3. β_1 - и β_2 -адреномиметики.....	400
9.2.4. β_2 -адреномиметики.....	401
9.3. Гликокортикоиды в лечении бронхообструктивных заболеваний.....	407
9.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы	422
9.5. Другие лекарственные средства, используемые для профилактики бронхообструктивного синдрома.....	427
9.6. Комбинированные препараты, используемые для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома	430
9.7. Муколитические и отхаркивающие лекарственные средства	433
ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗАДАНИЯМ.....	441
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	442

ОГЛАВЛЕНИЕ К ТОМУ 2

ГЛАВА 10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ.....	8
10.1. Антацидные лекарственные средства	10
10.1.1. Антациды системного действия	14
10.1.2. Антациды несистемного (местного) действия	15
10.1.3. Препараты, содержащие альгельдрат и магния карбонат	16
10.2. Блокаторы М-холинорецепторов	18
10.3. Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	23
10.4. Ингибиторы H ⁺ -K ⁺ -АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы)	30
10.5. Синтетические аналоги простагландинов	32
10.6. Лекарственные средства, оказывающие противомикробное действие в отношении Helicobacter pylori.....	33
10.7. Лекарственные средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки (гастропротекторы)	34
10.8. Комбинированные препараты, содержащие висмута субнитрат	37
10.9. Принципы комбинированного использования лекарственных средств для лечения гастродуоденальных язв	38
ГЛАВА 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ	41
11.1. Лекарственные средства, улучшающие желчеобразование и желчевыведение (желчегонные)	41
11.1.1. Лекарственные средства, стимулирующие образование желчи (холесекретитики).....	42
11.1.2. Лекарственные средства, способствующие выделению желчи (холекинетики)	43

11.2. Холелитолитические лекарственные средства	44
11.3. Гепатопротекторы.....	46
ГЛАВА 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	51
12.1. Нейролептики (антипсихотические лекарственные средства)	51
12.2. Транквилизаторы (анксиолитики)	62
12.3. Седативные лекарственные средства	73
12.4. Антидепрессанты (тимолептики)	74
12.5. Соли лития (нормотимики).....	82
12.6. Ноотропы (нейрометаболические церебропротекторы).....	84
12.7. Психостимуляторы	89
ГЛАВА 13. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ	93
13.1. Наркотические анальгетики	94
13.2. Конкурентные антагонисты наркотических анальгетиков.....	106
13.3. Ненаркотические анальгетики	107
13.3.1. Производные парааминофенола	108
13.3.2. Производные пиразолонна	110
ГЛАВА 14. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	114
14.1. Нестероидные противовоспалительные препараты.....	115
14.1.1. Производные салициловой кислоты.....	122
14.1.2. Производные фенилуксусной кислоты.....	129
14.1.3. Производные пропионовой кислоты.....	133
14.1.4. Производные индолуксусной кислоты.....	135
14.1.5. Производные антралиловой кислоты.....	137

14.1.6. Селективные ингибиторы ЦОГ-2.....	138
14.1.7. Высокоселективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2	142
14.2. Стероидные противовоспалительные препараты	145
ГЛАВА 15. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ	154
ГЛАВА 16. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	163
16.1. Пенициллины	170
16.1.1. Биосинтетические пенициллины	171
16.1.2. Полусинтетические пенициллины	177
16.1.2.1. Аминопенициллины.....	177
16.1.2.2. Изоксазолилпенициллины.....	181
16.1.2.3. Карбоксипенициллины.....	182
16.1.2.4. Уреидопенициллины.....	185
16.1.2.5. Полусинтетические пенициллины с ингибиторами β-лактамаз.....	189
16.2. Цефалоспорины	190
16.2.1. Цефалоспорины первого поколения.....	192
16.2.2. Цефалоспорины второго поколения.....	196
16.2.3. Цефалоспорины третьего поколения.....	199
16.2.4. Цефалоспорины четвертого поколения.....	206
16.3. Макролиды и азалиды.....	209
16.4. Линкозамиды	222
16.5. Аминогликозиды	226
16.6. Ансамицины	234
16.7. Тетрациклины	236
16.8. Амфениколы	243
16.9. Карбапенемы	246
16.10. Монобактамы.....	249
16.11. Гликопептиды	251
16.12. Антибиотики разных групп	253

ГЛАВА 17. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	259
17.1. Сульфаниламиды.....	259
17.1.1. Сульфаниламиды короткого действия.....	260
17.1.2. Сульфаниламиды длительного действия.....	263
17.1.3. Сульфаниламиды сверхдлительного действия.....	266
17.1.4. Сульфаниламиды местного действия.....	268
17.1.5. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника.....	268
17.1.6. Сульфаниламиды комбинированного состава.....	270
17.2. Нитрофураны.....	274
17.3. Производные нитроимидазола.....	277
17.4. Нафтиридины.....	282
17.5. Фторхинолоны.....	284
17.6. Производные оксихинолина.....	300
ГЛАВА 18. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	305
18.1. Вакцины, интерфероны и интерфероногены.....	306
18.2. Синтетические противовирусные лекарственные средства.....	308
ГЛАВА 19. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	318
19.1. Алкилирующие лекарственные средства.....	319
19.1.1. Метилирующие агенты (триазины).....	320
19.1.2. Комплексные соединения платины.....	323
19.1.3. Производные нитрозомочевины.....	327
19.1.4. Хлорэтиламины.....	328
19.2. Антиметаболиты.....	334
19.3. Противоопухолевые лекарственные средства растительного происхождения.....	346
19.3.1. Винкалкалоиды.....	346

19.3.2. Ингибиторы топоизомеразы ДНК	348
19.3.3. Таксаны.....	350
19.4. Противоопухолевые антибиотики	352
19.4.1. Флеомицины	352
19.4.2. Антрациклины.....	357
19.4.3. Антрацендионы	361
19.5. Ферменты, применяемые для лечения онкологических заболеваний	365
19.6. Противоопухолевые гормональные лекарственные средства и антагонисты гормонов	368
19.6.1. Андрогены	369
19.6.2. Антиандрогены.....	371
19.6.3. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза.....	374
19.6.4. Ингибиторы ароматазы	375
19.6.5. Прогестины	377
19.6.6. Эстрогены и их производные	379
19.6.7. Антиэстрогены	381

**ГЛАВА 20. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ.....** 384

20.1. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид.....	386
20.2. Лекарственные средства, содержащие глюкозамина гидрохлорид и хондроитинсульфат	387
20.3. Лекарственные средства, содержащие хондроитинсульфат	389
20.4. Другие хондропротекторные лекарственные средства	391

ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗАДАНИЯМ..... 393

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 394

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АГЛС	— антигипертензивные лекарственные средства
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
5'АМФ	— 5'аденозинмонофосфат
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— активность ренина плазмы крови
АТ I	— ангиотензин I
АТ II	— ангиотензин II
АТ1Р	— рецепторы первого типа к ангиотензину II
АТ2Р	— рецепторы второго типа к ангиотензину II
АТФ	— аденозинтрифосфат
АХ	— ацетилхолин
ВНС	— вегетативная нервная система
ГБ	— гипертоническая болезнь
ДА	— дофамин
ДА1-Р	— дофаминовые рецепторы первого типа
даД	— диастолическое артериальное давление
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДОФА	— диоксифенилаланин
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ККС	— калликреин-кининовая система
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
ЛП	— липопротеиды
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеиды промежуточной плотности
ЛС	— лекарственные средства
МОС	— минутный объем сердца
МАО	— моноаминоксидаза

НА	— норадреналин
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОХС	— общий холестерин
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПГ	— простагландины
ПГ₁	— простагландин I ₂
ПГЕ₂	— простагландин E ₂
ПД	— потенциал действия
РАС	— ренин-ангиотензиновая система
сАД	— систолическое артериальное давление
САС	— симпатoadреналовая система
СВ	— сердечный выброс
СДЦ	— сосудодвигательный центр
ССС	— сердечно-сосудистая система
ссс	— сила сердечных сокращений
ТГ	— триглицериды
TNF-α	— туморнекротический фактор-α
ТХ	— тромбоксан
ТХА₂	— тромбоксан A ₂
УО	— ударный объем
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЦЭП	— циклические эндопероксиды
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
ЮГА	— юктагломерулярный аппарат

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ

В первой половине XX ст. возникли предпосылки рождения новой науки — клинической фармакологии. В 1924 году E. Widmark, J. Tandberg впервые использовали математические методы для описания выведения ЛС из организма. E. Moller et al. (1929) и W. Hamilton et al. (1931) ввели понятие почечного клиренса и транзита ЛС в организме (отношение под кривой концентрация—время для первого момента (AUMC) и площади под кривой концентрация—время (AUC). В 1932 году P. Martiti предложил термин “клиническая фармакология”. Обосновал оценку клинической эффективности ЛС. В это же время вышла в свет книга “Методология терапевтического исследования”, были введены понятия “плацебо”, “контрольная группа больных”. В 1933 году в Германии P. Martiti выступил основателем создания Комитета терапевтических исследований при Совете терапевтических исследований. В 1934 году R. Dominguez ввел понятие об объеме распределения ЛС в организме.

В 1936 году в Украине М.Д. Стражеско в Институте клинической медицины (Киев) создал отдел клинической фармакологии. В 1954 году во Львове Г.А. Петровским было опубликовано руководство для врачей “Клиническая фармакология”. В 1950-1960 гг. Б.Е. Вотчал разрабатывает методы оценки клинической фармакодинамики, издает руководство для врачей “Очерки клинической фармакологии”. В 1982 году по инициативе Л.Г. Холодова, В.П. Яковлева, М.Г. Глезера внедрены методы фармакокинетических исследований в СССР. В 1983 году О.П. Викторов открыл в Украине первый курс клинической фармакологии для студентов лечебного и педиатрического факультетов в Киевском медицинском институте. В 1988 году Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепяхин издают первый в СССР учебник по клинической фармакологии для студентов медицинских вузов.

Кафедра клинической фармакологии с фармацевтической опекой (ранее — кафедра клинической фармации) Националь-

ного фармацевтического университета также внесла существенный вклад в развитие клинической фармакологии в Украине — выступила инициатором включения в систему образовательно-профессиональной подготовки специалистов по клинической фармации дисциплины “Клиническая фармакология”.

Для обеспечения педагогического процесса разработаны и утверждены учебная программа по клинической фармакологии для подготовки специалиста клинического провизора и бакалавра по лабораторной диагностике.

Практическим аспектом преломления клинической фармакологии в фармации является возможность работы клинического провизора в условиях стационара как консультанта по рациональному применению ЛС, участие в проведении клинических испытаний лекарственных препаратов, изучении их биоэквивалентности, а также работа в центре побочного действия ЛС, на заводах-производителях.

Клиническая фармакология выделилась в самостоятельную дисциплину в 60-х гг. Связано это было с тем, что появились множество новых ЛС, рациональное применение которых требовало дополнительных знаний об их действии на человека. В то же время постоянно повышаются требования к клиническим испытаниям ЛС, внедряемым в практику здравоохранения.

По определению ВОЗ (1971) клиническая фармакология — это наука, изучающая действие ЛС на организм здорового и больного человека. Ведущие российские ученые дают следующее определение: *“Клиническая фармакология — наука, изучающая особенности эффективности и безопасности лекарственных средств при физиологических и патологических состояниях у больных с различными заболеваниями и позволяющая оптимизировать фармакотерапию”*.

Академик АМН СССР Б.Е. Вотчал, который много сделал для становления клинической фармакологии как науки, определил ее сущность как фармакологическое мышление у постели больного. Действительно, знание врачом механизмов действия, главного и побочных эффектов ЛС, совместимости различных ЛС, динамики концентрации ЛС в организме человека позволит ему с успехом проводить фармакотерапию.

Таким образом, клиническую фармакологию можно рассматривать как составную часть фармакотерапии. Фармакотерапия, как и клиническая фармакология, базируется на данных

экспериментальной фармакологии, обогащая и развивая их. Поэтому для правильного медикаментозного лечения больного необходимо знание не только общих клинических аспектов того или иного заболевания, но и действия ЛС на организм человека, преобразования ЛС в организме, взаимодействия различных ЛС. Только в этом случае назначение ЛС будет действительно направлено на устранение или уменьшение проявлений болезни, улучшение качества жизни больного, а не во вред ему.

Основная задача клинической фармакологии — клинические испытания новых фармакологических средств (биологически активных соединений с установленной фармакологической активностью — потенциальных ЛС), которые успешно прошли доклинические исследования. В ходе доклинических испытаний проводят фармакологические (устанавливают специфическую активность и побочные реакции) и токсикологические (оценивают острую и хроническую токсичность, а также специфическую токсичность — онкогенность, мутагенность, эмбриотоксичность и др.) исследования. На доклиническом этапе изучают фармакокинетику исследуемого препарата в тканях всех видов животных, на которых проводились эксперименты.

На клиническом этапе испытаний оцениваются терапевтическая, или профилактическая эффективность, а также переносимость потенциального ЛС; изучается фармакокинетика, устанавливаются рациональные дозы и схемы применения. Клинические испытания проводятся в три взаимосвязанных между собой этапа (фазы).

Основная цель I этапа — оценка переносимости (безопасности) исследуемого препарата, а также определение его фармакодинамики и фармакокинетики. Исследования на этом этапе проводятся в течение 6-12 мес. на 80-100 здоровых добровольцах. В отдельных случаях (исследование онкопрепаратов, ЛС для лечения СПИДа и т.п.) на I этапе исследования принимают участие больные (по профилю ЛС), что связано с высокой потенциальной токсичностью этих групп препаратов. В ходе I этапа около 30 % потенциальных ЛС не выдерживают испытаний. Это связано с плохой их переносимостью или плохой абсорбцией.

На II этапе клинических испытаний принимают участие 200-600 больных с заболеванием или синдромом, для которого разрабатывается данное ЛС. Главная цель II этапа — подтвердить

клиническую эффективность ЛС при испытании на определенной группе пациентов, а также определить терапевтический уровень дозирования ЛС.

Необходимое условие проведения II этапа — наличие контрольной группы (с использованием препарата сравнения или определенной схемы лечения), которая не должна отличаться по составу и численности от опытной (основной) группы. При этом применяется рандомизация, т.е. формирование групп способом случайного распределения (путем использования таблиц случайных чисел).

Цель III этапа — получение дополнительных сведений об эффективности и побочных реакциях исследуемого ЛС. На III этапе испытуемое средство назначают больным с сопутствующими заболеваниями. При этом помимо исследуемых ЛС пациенты получают препараты разных фармакологических групп. Таким образом оцениваются возможные проявления взаимодействия с этими препаратами; уточняются особенности действия, выявляются побочные реакции; оценивается действие исследуемого вещества на другие органы и системы. В ходе этого этапа сравнивают эффективность и переносимость нового ЛС и плацебо. В III фазе клинических испытаний могут принимать участие свыше 10000 пациентов (мегаиспытания).

На IV этапе уже после получения разрешения на клиническое применение ЛС проводится оценка его действия в различных клинических ситуациях (постмаркетинговые исследования).

Определение ЛС (ВОЗ, 1969) как любого вещества введенного в организм, изменяющего его функцию или функции, видимо, на сегодняшний день представляется слишком широким. И.В. Комиссаров и др. (1995) определяют лекарственное вещество (средство) или медикамент (лекарство) как фармакологическое вещество (средство), прошедшее клинические испытания и разрешенное к применению для лечения, профилактики и диагностики болезней.

В Украине разрешение на медицинское применение ЛС выдает Государственный фармакологический центр Министерства охраны здоровья Украины.

ЛС представлены двумя группами:

- ❖ *фармакотерапевтическая* — препараты используемые для коррекции нарушенной в результате болезни функции (функций) органов и систем;

- ❖ *химиотерапевтическая* — препараты для воздействия на атипичные (опухолевые) клетки, патогенные микроорганизмы и гельминты.

Клиническая фармакология вооружает врача знаниями, позволяющими обеспечить эффективное и безопасное лечение конкретного пациента.

Правильная оценка состояния больного, взвешенное сопоставление пользы и риска при медикаментозном лечении должны принести удовлетворение и больному, и врачу.

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Цель:

сформировать у студентов знания о предмете и задачах клинической фармакологии, ее значении для оптимизации лекарственной терапии, роли в профессиональной деятельности врача и клинического провизора; усвоить основные понятия и положения клинической фармакологии.

1.1. Фармакодинамика лекарственных средств

Фармакодинамика ЛС — это раздел клинической фармакологии, изучающий механизмы действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.

Фармакологический эффект — это изменение функции (-й) на всех уровнях (от субклеточного до организменного) под воздействием лекарственных средств.

В организме молекулы ЛС взаимодействуют с функционально значимыми молекулами (первичная фармакологическая реакция), что приводит к развитию фармакологического эффекта. Функционально значимые молекулы (молекулярный субстрат или молекулярные мишени действия ЛС) — это белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и др., которые входят в состав рецепторов, ферментов, ионных каналов, сократительных белков и т.п. Рецепторы могут входить в состав цитоплазматической мембраны либо представляют собой растворимые внутриклеточ-

ные рецепторы (в частности, для тиреоидных и стероидных гормонов). Около 80 % рецепторов относят к рецепторам первого типа. Это опиоидные, α - и β -адрено-, М-холинорецепторы и др., сопряженные с G-белками. Медиаторы (лиганды, биорегуляторы) взаимодействуют с этими рецепторами, что приводит к активации G-белков. Затем происходит стимуляция или инактивация различных эффекторных систем (аденилатциклазной, гуанилатциклазной, инозитолфосфатной, ионных каналов). Рецепторами второго типа являются тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина). Результатом связывания внеклеточного домена этих рецепторов с лигандами является активация внутриклеточного домена. Это приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках. Катионные и анионные каналы (Н-холино-, глициновые и другие рецепторы) — это рецепторы третьего типа. При связывании лигандов с мембранными белками происходит изменение проницаемости мембраны для различных ионов. Вследствие этого изменяется мембранный потенциал или внутриклеточная концентрация различных ионов. Растворимые внутриклеточные рецепторы представляют собой четвертый тип рецепторов.

При взаимодействии (химическом или физико-химическом) молекул ЛС с функционально значимыми молекулами организма происходит изменение конформации определенных участков молекулы рецептора. При этом повышается, понижается или полностью подавляется функция клеток, органов и систем. Врачу важно знать не только уровень изменения этой функции, но и в каком направлении изменяется функция клеток, органов и систем:

- ❖ повышается сниженная функция до нормы (тонизирующее действие);
- ❖ повышается функция сверх нормы (возбуждающее действие);
- ❖ понижается избыточная функция до нормы (седативное действие);
- ❖ понижается функция ниже нормы (угнетающее действие);
- ❖ полностью подавляется функция (парализующее действие).

Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов. Например, физостигмин или неостигмин снижает активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, и проявляет эффекты, характерные для возбуждения парасимпати-

ческой нервной системы. Фенобарбитал, повышая активность глюкуронилтрансферазы печени, снижает уровень билирубина в крови.

Деятельность клеток нервной и мышечной систем зависит от потоков ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые ЛС изменяют транспорт ионов. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза.

ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Например, этилендиаминтетрауксусная кислота прочно связывает ионы свинца.

1.2. Избирательность (селективность) действия

Избирательность (селективность) действия ЛС заключается в том, что они способны изменять функцию одних клеток, органов и систем, не изменяя при этом функцию других. Изменение функции зависит от наличия в клетках молекулярного субстрата действия ЛС. Если нет молекулярного субстрата, нет и действия. ЛС в силу своей природы могут не проникать в эти молекулярные мишени, например, в клетки мозга из-за наличия гематоэнцефалического барьера. Таким образом, избирательность действия ЛС определяется их фармакодинамикой и фармакокинетикой.

Вещества с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы и системы, вызывая множество побочных реакций. Так, противоопухолевые средства, действуя на быстроделющиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника. Однако имеются препараты с относительно высокой избирательностью действия (блокаторы H_1 -, H_2 -гистаминовых рецепторов, β_1 -адреноблокаторы, β_2 -адреномиметики).

Избирательность действия лекарственного препарата зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем меньше избирательность. Это относится и к синтетическим веществам, и к продуктам животного и растительного происхождения. Например, антидиуретический гормон гипофиза (вазопрессин) регулирует содержание жидкости в организме, оказывая влияние на

реабсорбцию воды в почках. Однако в больших дозах он может вызвать спазм кровеносных сосудов, в том числе коронарных, и даже смерть больного.

В то же время изменение функции клеток (органов и систем) может осуществляться не за счет прямого действия ЛС (например, при отсутствии молекулярного субстрата), а вследствие непрямого (косвенного) действия, опосредованного анатомо-физиологическими взаимоотношениями у этих клеток или органов. Наиболее известный пример непрямого действия — рефлекторное действие ЛС, когда раздражение афферентных нервных окончаний (в коже, слизистых) приводит к изменению функции клеток органа, отдаленного от места первичного действия ЛС.

1.3. Фармакокинетика лекарственных средств

Фармакокинетика — это раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связи с белками крови, распределение и выведение ЛС.

При фармакокинетическом изучении ЛС измеряют его концентрацию в биологических средах (кровь, моча, слезь и т.д.) в определенные моменты времени. Частота и продолжительность забора биологических проб зависит от продолжительности пребывания лекарственного вещества или его метаболитов в организме. Концентрацию препаратов определяют с помощью жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного анализа или ферментно-химического анализа, полярографии, спектрофотометрии и т.д. На основании полученных данных строится график (рис. 1.1). Кривая концентрация—время характеризует процессы, происходящие с исследуемым препаратом.

Изменения, которым подвергаются ЛС в организме и их экскреция, определяют их судьбу.

Изменение лекарственного вещества в живом организме называется **биотрансформацией**.

После всасывания препараты могут метаболизироваться под влиянием ферментов, изменяться спонтанно, превращаясь в другие вещества без воздействия ферментов, либо могут экскре-

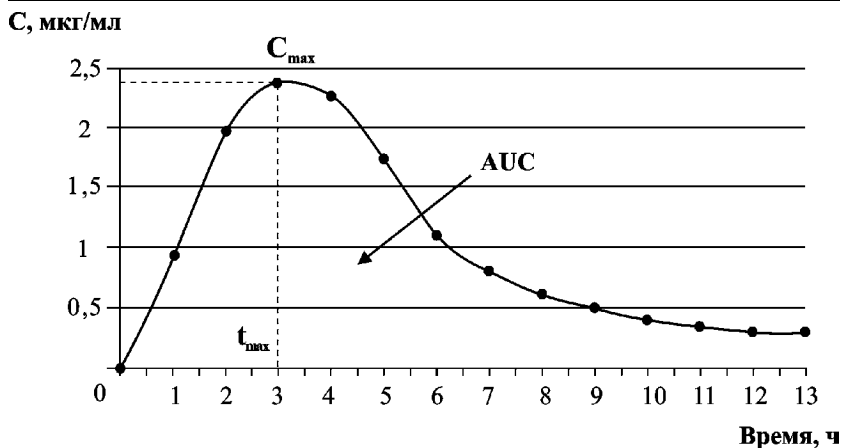


Рис. 1.1. Основные параметры фармакокинетики: С_{max} — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови; t_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества; AUC — площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени)

тироваться в неизменном виде. В процессе метаболизма ЛС, как правило, из веществ с низкой полярностью и растворимых в жирах превращаются в вещества более полярные и водорастворимые, в результате чего облегчается их экскреция почками. Если лекарственное вещество полярно и хорошо растворимо в воде, оно экскретируется, не подвергаясь метаболизму. Многие ЛС, не метаболизирующиеся в организме, представляют собой вещества высокополярные (например, метотрексат). Однако большинство лекарственных веществ метаболизируются под воздействием ферментов, в результате чего они активируются, инактивируются или модифицируются. При этом в организме происходят окисление, восстановление, гидролиз и синтез (конъюгация, или реакция переноса). В процессе окисления, восстановления и гидролиза молекула приобретает полярные группы: гидроксильные, аминные, сульфгидрильные и карбоксильные. В результате лекарственное вещество становится водорастворимым и фармакологически менее или более активным.

Метаболизм ЛС может происходить во многих тканях, но наиболее активной в расчете на единицу массы тела является

ткань печени. Ферменты, метаболизирующие ЛС, локализованы в микросомах печеночных клеток. Цитохромы P₄₄₆₋₄₅₅ (в большинстве случаев по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром P₄₅₀) являются первичными компонентами окислительной ферментной системы. Некоторые ЛС при их повторном введении могут стимулировать микросомальные ферменты печени (например, барбитураты, кофеин, этанол). Это явление называется индукцией ферментов. К ЛС, которые подавляют и даже разрушают цитохром P₄₅₀, относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен.

Все фармакокинетические процессы оказывают влияние на концентрацию ЛС в организме и, в конечном итоге, на величину эффекта ЛС. Концентрацию ЛС в крови, вызывающую эффект, равный 50 % максимального (EC₅₀), определяют как минимальную терапевтическую концентрацию ЛС.

Интервал между минимальной терапевтической концентрацией ЛС и концентрацией, вызывающей появление первых признаков токсического действия, называется **терапевтическим диапазоном (терапевтическим окном, коридором безопасности)**.

Отношение же концентрации верхней границы терапевтического диапазона к концентрации нижней границы определяют как терапевтическую широту ЛС. Среднее значение терапевтической широты представляет собой среднюю терапевтическую концентрацию.

Всасывание (абсорбция) ЛС — это поступление его с места введения в системный кровоток.

Пути введения ЛС следующие:

- ❖ *энтеральные* (через ЖКТ) — оральные, ректальные, сублингвальные;
- ❖ *парентеральные* (минуя ЖКТ) — внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, подкожный, трансдермальный, ингаляционный и др.

Энтеральный путь введения используется наиболее часто. Его достоинства — безопасность, удобство использования, экономическая выгода и отсутствие осложнений, типичных для парентерально применяемых препаратов.

При энтеральных способах введения ЛС всасываются относительно медленно. На абсорбцию в ЖКТ оказывают влияние:

- ❖ физико-химические свойства ЛС и лекарственной формы (водо- и жирорастворимость, константа диссоциации, молекулярная масса);
- ❖ состояние функций ЖКТ (рН, ферменты, состав желудочного и кишечного соков, скорость опорожнения желудка, патологические процессы в ЖКТ, возраст пациента, скорость мезентериального кровотока, прием пищи и др.);
- ❖ фармакокинетические факторы (взаимодействие с другими ЛС, метаболизм в стенке кишечника и под действием микрофлоры и др.).

Всасывание ЛС при энтеральных способах введения в отличие от парентеральных весьма вариабельно и непостоянно. Это иногда приводит к затруднениям в выборе режима дозирования. Не только патологические процессы в ЖКТ, но и болевой синдром, снижение системного АД, кровотечение способствуют снижению абсорбции ЛС из ЖКТ.

При сублингвальном применении ЛС должно полностью раствориться в полости рта. Активное вещество поступает непосредственно в системный кровоток, минуя систему воротной вены (т.е. не разрушается в печени). Достоинства этого метода введения — быстрое начало действия, быстрое прекращение действия при извлечении препарата из полости рта, предотвращение разрушения части препарата ферментами ЖКТ.

Достоинствами парентерального метода являются возможность введения ЛС больным, находящимся без сознания, неконтактным больным, при рвоте, диарее, а также больным, у которых нарушен акт глотания; ЛС не подвергаются воздействию ферментов ЖКТ.

При внутривенном и внутриартериальном способах введения ЛС поступает в системный кровоток сразу; в остальных случаях этому предшествует фаза всасывания. Всасывание может осуществляться посредством пассивной диффузии, фильтрации, активного транспорта, облегченного транспорта, пиноцитоза. Чаще имеет место сочетание большей части этих механизмов, однако может преобладать один из них, что зависит от способа введения и физико-химических свойств ЛС (не растворимые в средах организма ЛС не всасываются).

При внутривенном способе введения ЛС вся доза попадает в системный кровоток, что может обеспечить более быстрое и полное поступление его в места первичного действия, т.е. биофазу; действие ЛС развивается быстро, обычно через 2-3 мин.

При подкожном и внутримышечном введении ЛС из межклеточного пространства путем диффузии и фильтрации в капилляры поступает в общий кровоток; действие ЛС развивается через 10-15 мин.

Введение ЛС методом внутриартериальных инъекций применяется для диагностических целей (проведение ангиографии) или при введении цитостатиков для перфузии новообразования.

Инtrateкальное введение — это введение ЛС в субарахноидальное пространство.

При этом вещества воздействуют непосредственно на ЦНС. Этот путь используется для проведения спинальной анестезии или в случае необходимости создания высоких концентраций препаратов в субарахноидальном пространстве (например, антибиотиков, глюкокортикоидов).

При попадании в системный кровоток (или лимфатические протоки) ЛС в большей или меньшей степени связывается с белками, что оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику, так как связанное с белком ЛС не взаимодействует с рецепторами, ферментами, не проникает через мембраны. По мере насыщения способность белков связывать ЛС уменьшается. Уменьшение количества связывающих белков плазмы крови на 10-15 % отмечается при старении организма. Изменение уровня связывания ЛС с белком наблюдается при их конкуренции за связь с белком, когда более активные вещества вытесняют вещества, имеющие меньшее сродство к этим белкам. Терапевтический эффект зависит от концентрации свободной фракции; при заболеваниях печени и почек концентрация несвязанной формы вещества может увеличиваться. В этом случае иногда приходится уменьшать дозу препарата или кратность его введения.

Распределение лекарственных средств — это процесс его поступления из системного кровотока в межклеточную жидкость и внутрь клетки.

Вещества с высокой молекулярной массой (например, поливинилпирролидон) не способны проходить через поры капилля-

ров. На распределение ЛС оказывает влияние состояние гемодинамики, так как ее нарушение, например, при сердечной недостаточности, уменьшает перфузию органов. Уменьшение, в частности, почечного кровотока ведет к нарушению гломерулярной фильтрации и соответственно к снижению почечного клиренса. В результате концентрация ЛС, особенно после внутривенного введения, возрастает.

Выведение ЛС (или его метаболитов) из организма осуществляется почками (чаще), легкими, через ЖКТ с фекалиями, а также потовыми, слюнными, слезными и молочными железами. О выведении ЛС из организма судят по периоду полувыведения ($T_{1/2}$). Период полувыведения — это период в течение которого концентрация ЛС в плазме крови уменьшается на 50 %.

Совокупность процессов биотрансформации и выведения лекарственных средств называется **элиминацией**.

Элиминация ЛС может осуществляться в процессе всасывания в систему кровотока. Это наблюдается при оральном, внутримышечном, подкожном и других путях введения. В таком случае говорят о пресистемной элиминации.

Выраженность действия ЛС в большей степени коррелирует с их концентрацией в крови и тканях. На содержание препарата в крови оказывают влияние многие факторы (биодоступность, состояние печени и почек и т.п.), поэтому у больных, получающих ЛС в одной и той же дозе, его концентрация в крови может оказаться различной. Особенно трудно предсказать возможную концентрацию ЛС в крови в таких случаях, как:

- ❖ лихорадка;
- ❖ наличие сопутствующей патологии;
- ❖ использование препаратов в необычных дозах;
- ❖ нарушение всасывания и низкая биодоступность;
- ❖ применение препаратов, взаимодействующих между собой;
- ❖ генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

В подобных ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором — повышается риск побочных реакций. При применении некоторых ЛС возни-

кает необходимость в их терапевтическом мониторинге, т.е. регулярном определении концентрации в крови. При отборе ЛС для терапевтического мониторинга учитывают следующие факторы: небольшую широту терапевтического действия препарата, нелинейную фармакокинетику, большой объем распределения, необходимость длительной терапии, применение ЛС при угрожающих жизни состояниях.

Содержание ЛС определяют с помощью иммуноферментных, иммунофлуоресцентных, спектрометрических методов, позволяющих за несколько минут получить необходимую информацию.

1.4. Факторы, оказывающие влияние на действие и применение лекарственных средств

Известно большое количество факторов, изменяющих фармакодинамику, а также фармакокинетику ЛС. Из множества этих факторов следует отметить дозу ЛС, пути его введения в организм, кратность применения, массу тела, пол, возраст, индивидуальные особенности (чувствительность и др.), характер питания и др.

Как правило, чем выше доза ЛС (соответственно концентрация), тем выше фармакологический эффект. Однако при увеличении дозы фармакологический эффект может изменяться не только количественно, но и качественно. Например, при введении этилового спирта малые дозы вызывают возбуждение, а большие — состояние наркоза и даже смерть. Выделяют терапевтические, токсические и летальные дозы. Для врача имеют значение разовые (количество вещества, предназначенного на один прием), суточные и курсовые дозы. Существует понятие максимальной терапевтической дозы, превышение которой опасно для больного.

Безопасность ЛС характеризуется отношением средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}) — терапевтическим индексом. Чем выше значение этого индекса, тем безопаснее ЛС.

При многократном применении ЛС его действие может изменяться в результате:

- ❖ кумуляции (материальной либо функциональной);
- ❖ сенсibilизации (повышение чувствительности к повторному введению);

- ❖ привыкания (толерантности) — уменьшения эффекта при повторном введении);
- ❖ пристрастия (лекарственной зависимости — психической и/или физической).

В случае длительного применения ЛС, медленно экскретирующихся, происходит повышение их концентрации в организме. Чтобы избежать кумуляции, следует знать время элиминации лекарственных веществ, прекратить применение препарата при появлении первых симптомов побочного действия.

Для того чтобы получить эффект при развитии толерантности к ЛС, требуется постоянно увеличивать дозу препарата. Толерантность к ЛС бывает двух типов:

- ❖ истинная (врожденная или приобретенная);
- ❖ относительная (псевдотолерантность).

Истинная врожденная толерантность наблюдается у некоторых рас. Инстиляция раствора эфедрина в конъюнктивальный мешок вызывает быстрое расширение зрачка у коренных жителей Кавказа, а у лиц негроидной расы расширение зрачка вообще может не наступить.

Истинная приобретенная толерантность возникает при повторном (многократном) введении препарата. Толерантность развивается к различным препаратам, в том числе к барбитуратам, опиатам, нитратам, ксантинам и др. Иногда в клинике толерантность может быть желательной. Так, у больных эпилепсией при лечении барбитуратами развивается толерантность к снотворному действию, а противоэпилептический эффект не изменяется. Однако в целом толерантность нежелательна.

Относительная толерантность проявляется только при введении препаратов внутрь. В средние века, опасаясь отравления, часто принимали внутрь небольшие дозы ядов. Это приводило к развитию устойчивости к ядам, поступающим лишь этим путем, но не защищало от действия яда, если он поступал в организм иным путем. Такой вид толерантности, вероятно, обусловлен иммунологическими процессами в ЖКТ, предупреждающими всасывание препаратов.

Повторное применение некоторых препаратов может приводить к развитию привыкания и лекарственной зависимости. Если прекратить прием вещества, к которому развилось привыкание,

у человека появляется синдром отмены (абстиненции), характеризующийся нарушениями психики. ВОЗ определяет лекарственную зависимость как *“состояние психики и иногда и физическое состояние человека, являющееся следствием взаимодействия живого организма с лекарственным средством и характеризующееся определенными поведенческими и другими реакциями, в число которых входит потребность принимать препарат в течение длительного времени или эпизодически, чтобы получить эффект в отношении психики, а иногда, чтобы избежать дискомфорта при отсутствии препарата в организме”*.

Состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и такое состояние психики, которое требует периодического или длительного применения препарата, называется **психической зависимостью**.

При физической зависимости организм достигает такого адаптивного состояния, которое проявляется тяжелыми физическими нарушениями в случае отмены препарата. Тяжелую физическую и психическую зависимость вызывают опиаты и морфиноподобные препараты, алкоголь, барбитураты и др. Препараты, вызывающие выраженную психическую, но незначительную физическую зависимость, — это антагонисты опиатов, фенаминоподобные средства (фенамин, метфенамин). К препаратам, вызывающим только психическую зависимость относятся кокаин, ЛСД, никотин, кофеин.

Факторы, изменяющие эффекты лекарственных веществ, — это возраст, масса тела, пол пациента, генетические факторы, время приема, взаимодействие с пищей и др.

Возраст — один из основных факторов, учитываемый при дозировании ЛС. Дозы, приведенные в Фармакопее, рассчитаны для лиц 20-60 лет; соответственно больным, моложе 20 и старше 60 лет назначают часть указанных доз. Такой подход к дозированию ЛС объясняется тем, что масса тела у детей ниже, чем у взрослых, следовательно, объем распределения ЛС меньше. У пожилых людей ткани организма хуже удерживают воду, что также способствует уменьшению объема распределения. У молодых и пожилых ниже активность ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, что приводит к увеличению периода полужизни препарата. Функции почек новорожденных

еще несовершенно, а у пожилых снижены из-за уменьшения количества функционирующих нефронов, что замедляет процесс выведения ЛС.

Масса тела. Средняя доза обычно выражается в миллиграммах на килограмм массы тела либо в общей суточной дозе для взрослого с массой тела 60–90 кг (в среднем 70 кг). Однако такое дозирование может быть неадекватным для больных с ожирением, а также для больных с отеками, обезвоженных или истощенных.

Пол. Средства, угнетающие ЦНС, такие как морфин и барбитураты, могут иногда вызывать состояние возбуждения у женщин. С особым вниманием следует назначать ЛС во время беременности, лактации. Реакция грудного молока более кислая, чем плазмы крови, поэтому ЛС со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении рН, могут появляться в молоке в концентрациях, равных их концентрации в плазме крови, или более высоких.

В менструальный период следует избегать применения ЛС, усиливающих кровенаполнение органов малого таза, антиагрегантов, антикоагулянтов.

Характерологические особенности личности (эмоциональный фактор) также могут влиять на эффекты ЛС.

Действие ЛС может изменяться под влиянием таких физиологических факторов, как кислотно-основное состояние, температура тела, водный и электролитный баланс.

Комбинированное (совместное) использование ЛС может приводить к изменению эффектов препаратов. Обычно выделяют два варианта взаимного влияния ЛС: синергизм и антагонизм.

Синергизм проявляется в тех случаях, когда ЛС содействуют друг другу, т.е. способствуют усилению эффекта. В основе синергизма может лежать влияние одного вещества на фармакокинетику другого: ускорение или замедление всасывания, вытеснение из связи с белком, ингибция ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС, замедление выведения. Синергизм также может быть обусловлен фармакодинамическим взаимодействием ЛС. В этом случае ЛС, оказывающие однонаправленное действие, связываются с различными молекулярными субстратами, например при совместном применении α - и β -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных ЛС. В этом случае говорят

о потенцированном синергизме. Потенцирование — наиболее частая причина использования комбинации ЛС.

Антагонизм — полное устранение или частичное уменьшение эффекта одного ЛС другим. Выделяют физический, химический и функциональный антагонизм. Абсорбция токсинов активированным углем — пример физического антагонизма. Образование неактивного соединения в результате химического взаимодействия ЛС — химический антагонизм.

Функциональный антагонизм реализуется через функциональные системы организма, между собой ЛС не взаимодействуют, а их противодействие реализуется посредством биосубстрата. Функциональный антагонизм используется в практике с целью устранения побочных эффектов ЛС, а также при их передозировке.

При назначении ЛС (и их комбинаций) необходимо учитывать такие факторы, как беременность и кормление грудью. Проникая через плацентарный барьер, ЛС может оказывать действие на плод и вызывать пороки развития, смерть плода, выкидыш, угнетение функций различных его органов и систем. При кормлении грудью ЛС, применяемое матерью, может выделяться с молоком, которое получает новорожденный. Это может стать причиной различных психосоматических изменений у ребенка. Некоторые ЛС могут уменьшать или полностью прекращать лактацию. Как правило, данных о действии препаратов на плод и новорожденного недостаточно, что связано с трудностями этих исследований.

При необходимости назначения медикаментозного лечения матери необходимо соизмерять пользу и вред — потенциальная польза должна превосходить потенциальный вред. Помня о том, что ни одно ЛС не может считаться на 100 % безопасным для плода, по возможности используют препараты, оказывающие наименьшее влияние на плод (или новорожденного). Препараты с выраженным тератогенным или эмбриотоксическим действием не должны назначаться женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

Важно учитывать, что при беременности фармакокинетика ЛС может изменяться. Это обуславливает соответствующую коррекцию разовой дозы, кратность назначения и, возможно, путь введения лекарства.

Применение ЛС в период беременности может ограничивать наличие у них нежелательных свойств, таких как:

- ❖ *тератогенное действие* — способность ЛС вызывать структурные (уродство) и функциональные дефекты развития плода в период эмбриогенеза (примером может служить “талидомидовая трагедия”, при которой отмечалось рождение детей с фокомелией (“тюленьи” конечности) у матерей, принимавших седативный препарат талидомид). Тератогенные аномалии по наследству не передаются;
- ❖ *мутагенное действие* — способность ЛС вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, которое проявляется в изменении генотипа потомства, т.е. передается по наследству. Мутагенное действие чаще возникает в результате применения ЛС родителями в период гонадо- и/или эмбриогенеза;
- ❖ *эмбриотоксическое и фетотоксическое действие* ЛС не связано с нарушением органогенеза, а расценивается как токсическое действие ЛС. Если такое токсическое действие проявляется в первые 12 недель беременности, говорят об эмбриотоксическом (embryon — зародыш), а в более поздние сроки — о фетотоксическом (fetus — плод) действии.

Эффективность и переносимость одних и тех же ЛС у разных людей может быть неодинакова, что зачастую обусловлено генетическими факторами, определяющими процессы метаболизма ЛС, рецепции, иммунного ответа.

Изучение генетических основ чувствительности организма человека к лекарственным средствам — суть предмета фармакогенетики. Термин “фармакогенетика” был предложен в 1959 году Фогелем.

Клиническая фармакогенетика разрабатывает методы диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие ЛС. Наследственные факторы, определяющие необычный ответ на ЛС, чаще всего являются биохимическими. Так, наличие у некоторых людей атипичной псевдохолинэстеразы способствует развитию длительного паралича дыхательной мускулатуры после введения миорелаксанта дитилина. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к массивному распаду эритроцитов (гемолитический криз) при назначении

противомалярийного препарата примахина. Подобные гемолитические кризы могут также возникать при употреблении отдельных продуктов (конские бобы, крыжовник, красная смородина) у представителей некоторых национальностей (азербайджанцы, греки, афроамериканцы, болгары, арабы, евреи и др.). Такое заболевание получило название “фавизм”. Недостаточность ацетилтрансферазы определяет снижение метаболизма противотуберкулезного препарата гидразида изоникотиновой кислоты, что обуславливает его плохую переносимость.

1.5. Побочное действие лекарственных средств

Согласно определению ВОЗ нежелательной считается любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании в дозах, рекомендуемых для лечения, диагностики или профилактики заболеваний.

Синонимами побочного действия (ПД) являются лекарственно-ассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные, заболевания.

ЛС используют для изменения функций клеток, органов и систем организма, т.е. для достижения фармакологического эффекта.

Фармакологический эффект ЛС, желательный с терапевтической точки зрения (в данной клинической ситуации), называют **главным (терапевтическим) эффектом (действием)**.

Фармакотерапия всегда сопряжена с опасностью развития побочной реакции/побочного действия (ПР/ПД). Побочное действие (побочный эффект) обусловлено фармакологическими свойствами ЛС (например, атония кишечника при назначении атропина сульфата), но нежелательно с терапевтической точки зрения (т.е. в данной клинической ситуации) и наблюдается при применении ЛС в дозах, рекомендованных для медицинского применения. Побочная реакция (ПР) не зависит от фармакологических свойств ЛС (аллергические проявления и т.п.), т.е. она наблюдается в тех случаях, когда не может быть исключена причинно-следственная связь между этой реакцией и применением ЛС. ПР/ПД могут усугублять течение заболевания, приводить к уве-

личению сроков пребывания в стационаре, а в отдельных случаях способствовать летальному исходу.

Многие лекарственные средства, оказывая полезное терапевтическое действие, могут вызывать нежелательные реакции, в некоторых случаях приводящие к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. Еще Гиппократ и Гален призывали к осторожности при использовании лекарственных препаратов.

Побочные реакции возникают при приеме любых лекарственных препаратов. Их частота при амбулаторном лечении достигает 10-20 %; 0,5-5 % больных нуждаются в госпитализации для лечения осложнений, вызванных ЛС.

Существуют много классификаций побочных реакций, возникающих в результате применения ЛС и осложнений фармакотерапии. Однако ни одна из них не является совершенной.

В представленной ниже классификации выделяют 4 типа побочных эффектов.

1. Тип А — частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, которые могут наблюдаться у любого индивидуума (токсичность, связанная с передозировкой; токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями; второстепенные побочные эффекты, например, седативный эффект антигистаминных ЛС; вторичные побочные эффекты, например, дисбактериоз при использовании антибиотиков).

2. Тип В — нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (лекарственная непереносимость, идиосинкразия, гиперчувствительность, псевдоаллергические реакции).

3. Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость).

4. Тип D — канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты ЛС.

В основу следующей классификации положен патогенетический принцип.

1. Побочные эффекты, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств. Данный вид побочных реакций встречается наиболее часто, они возникают при применении препарата в терапевтической дозе. Например, трициклические антидепрессанты не только влияют на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и двоение в глазах; изопреналин при применении в качестве бронхолитика вызывает развитие аритмий. При увеличении дозы лекарственных средств риск появления побочных реакций повышается.

2. *Токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарственных веществ. Многие препараты в больших дозах вызывают токсические реакции. Так, парентеральное введение больших доз пенициллина (более 200 млн ЕД в сутки), особенно у больных с почечной недостаточностью, может вызвать летаргию, спутанность сознания, эпилептиформные приступы. Это может быть связано с гипонатриемией или с введением большого количества калия, содержащегося в препарате. Передозировка сердечными гликозидами приводит к нарушению ритма сердца (развитие брадикардии, нарушения со стороны ЦНС, ЖКТ и др.).*

3. *Вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунологических свойств организма (ослабление иммунных реакций, дисбактериоз, кандидамикоз). В результате применения антибиотиков или других противомикробных средств изменяется нормальная бактериальная флора организма, которая приводит к суперинфекции, дисбактериозу и/или кандидамикозу.*

4. *Аллергические (иммунологические) реакции замедленного и немедленного типов. Данный вид ПД относят к побочным реакциям, не связанным с дозой лекарственных веществ. В их основе лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах организма. Особенностью реакций этого вида является то, что их трудно предвидеть. Анафилактические реакции — реакции гиперчувствительности немедленного типа, связанные с продукцией IgE-антител. Цитотоксические и цитолитические реакции связаны с образованием IgG и IgM-антител и реакцией комплемента. Они могут вызываться сульфаниламидами, барбитуратами, производными пиразолона и др. и проявляться гемолитической анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, развитием нефрита, артрита, лимфаденопатии.*

5. *Идиосинкразия — реакция, связанная с различными дефектами ферментов. Идиосинкразия — генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат. Эта реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. В основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем.*

6. *Синдром отмены, наблюдающийся после прекращения длительного лечения некоторыми лекарственными препаратами. Синдром отмены возникает при быстрой отмене препарата после длительного*

назначения (например, при применении глюкокортикоидов, β -адреноблокаторов, клофелина, H_2 -гистаминоблокаторов и др.).

Возможны самые разнообразные клинические проявления побочного действия ЛС. Чаще всего встречаются зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейропсихические расстройства (глюкокортикоиды вызывают эйфорию, психозы, амфетамины — дезориентацию, спутанность сознания). Нередко возникают кожные сыпи.

ЛС могут повреждать печень путем непосредственного воздействия самого препарата или чаще его метаболитов (например, четыреххлористый углерод и изониазид) и посредством иммунологических реакций.

Некоторые ЛС могут вызывать альбуминурию, гематурию и даже канальцевый некроз (НПВП в сочетании с фуросемидом).

Под воздействием ЛС могут более тяжело протекать некоторые заболевания, выявляться латентно текущие патологические процессы.

Иногда ЛС могут вызывать патологические синдромы. Так, резерпин и аминазин могут вызвать паркинсонизм, а глюкокортикоиды — артериальную гипертензию, стероидный диабет.

Зависимость патологических изменений от приема лекарственного препарата может быть установлена, если препарат был назначен незадолго до их появления. Связь становится очевидной, если отмена препарата сопровождается исчезновением побочных реакций, а повторное его назначение приводит к их рецидиву.

В ряде случаев установить лекарственную этиологию патологического процесса нелегко, например, при лекарственном гепатите и нефрите. После отмены препарата симптомы этих заболеваний еще долго сохраняются.

В 1976 году Vere описал склонность ПР на ЛС маскировать первоначальные заболевания и обосновал 5 причин, нераспознавания ПР.

1. ПР могут быть настолько необычными и неожиданными, что трудно заподозрить их связь с безвредными ЛС, которые принимают больные.

2. Вызываемые ЛС расстройства часто могут имитировать естественные заболевания.

3. ПР появляются с длительной отсрочкой.

4. Лекарство может вызывать рецидив заболевания или расстройств у чувствительных лиц.

5. Клиническая картина заболевания может быть настолько сложной, что вызываемые ЛС реакции проходят незамеченными.

В последние годы были уточнены основные факторы и причины возникновения ПР/ПД ЛС (Д.Р. Лоуренс, Н.П. Беннит, М. Дюкс, 1995).

Факторы, не связанные с действием ЛС:

- ❖ особенности организма больного (возраст, пол, генетические особенности, склонность к аллергическим реакциям, специфика течения заболевания, вредные привычки);
- ❖ внешние относительно больного факторы (врач, который проводит фармакотерапию, экология, условия труда и др.).

Факторы, связанные с ПД препаратов:

- ❖ особенности клинико-фармакологической характеристики ЛС;
- ❖ адекватность выбора препарата;
- ❖ метод применения препарата;
- ❖ взаимодействие ЛС при полипрагмазии.

В настоящее время определены основные пути (рис. 1.2) развития неблагоприятных реакций со стороны ЛС (В.В. Чельцов, 1998; А.П. Викторов и соавт., 2001).

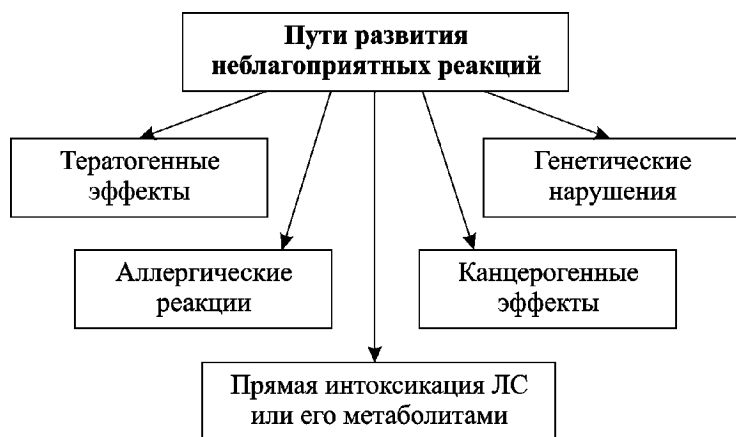


Рис. 1.2. Основные пути развития в организме неблагоприятных реакций на ЛС

В 80-е гг. благодаря усилиям ВОЗ сформирован комплексный взгляд на проблему безопасности препаратов, принятый национальными службами здравоохранения.

1.6. Государственная система фармакологического надзора в мире и в Украине

Фармакологический надзор — государственная система сбора, научной оценки и контроля информации о ПР/ПД ЛС с целью принятия соответствующих решений на этапе клинических испытаний и его медицинского применения согласно действующему законодательству.

Возможность того, что при проведении фармакотерапевтических мероприятий ЛС могут проявлять отрицательные побочные эффекты, начала вызывать беспокойство у врачей в конце XIX в. (М. Дюкс, 1995). Первые сомнения о возможности развития апластической анемии, связанной с приемом ЛС, были описаны в 1919 году (M.G. Nelson, 1952). В 30-е годы США первыми из стран мира вносят в Федеральное законодательство поправки с целью обеспечения гарантии безопасности ЛС. 1961 год стал переломным в этом направлении — “талидомидовая трагедия”, выявление “грей-синдрома” у детей при применении хлорамфеникола, запрет диэтилстильбестрола и др.

В 1964 году вступает в действие первая программа ВОЗ (ВНО, 1972) по мониторингу побочного действия ЛС. Национальные центры были созданы в 60 странах мира, сотрудничающих в этой программе. Кроме того, была разработана система обмена информацией о нежелательных ПД ЛС (рис. 1.3).

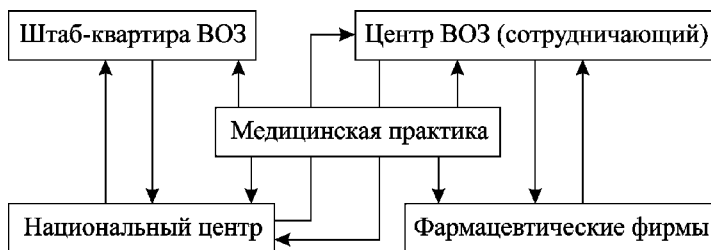


Рис. 1.3. Система обмена информацией о нежелательных ПД ЛС

Основным “источником” информации о ПР/ПД ЛС являются врач, провизор, дантист, медицинская сестра, ежедневно наблюдающие за состоянием пациента. В 1995 году в Украине впервые в истории системы здравоохранения официальным изучением ПД ЛС начало заниматься подразделение Фармакологического комитета МОЗ Украины — Центр побочного действия лекарственных препаратов. Деятельность его была направлена на сбор и анализ, в первую очередь, собственной информации о ПД. Одновременно Центр начал создавать базу спонтанных сообщений о ПД. В 1999 году Центр был переименован в Отдел фармакологического надзора в составе Государственного фармакологического центра МОЗ Украины (правопреемник Фармакологического комитета). В Украине с целью осуществления постоянного поступления информации в виде спонтанных сообщений от врачей на основе Закона Украины от 04.04.96 г. № 123/96-ВР “О лекарственных средствах” в 2000-2001 гг. были приняты нормативные документы МОЗ Украины — приказы от 19.12.2000 г. № 347, от 28.02.2001 г. № 51, от 16.07.2001 г. № 292, обязывающие медицинских работников сообщать в государственные структуры здравоохранения о выявленных и подозреваемых случаях ПР/ПД на разрешенные к медицинскому применению ЛС.

Для установления информации используют специальную форму карты сообщения № 137-у, которая содержит информацию о пациенте, описание ПР/ПД (время наступления, проведенный и проводимый курс лечения, результаты обследования, последствия) и т.д. Конфиденциальность информации гарантируется.

Форму 137-у обязаны заполнять врачи всех специальностей. Ежегодная информация (общий отчет) о случаях ПР/ПД также должна отправляться лечебным учреждением. Необходимо отметить, что сообщение о ПР/ПД не влечет никаких негативных административных действий, а напротив, свидетельствует о высоком профессионализме врача. Информация о всех серьезных ПР/ПД должна подаваться в течение двух суток в Государственный фармакологический центр МОЗ Украины любыми способами связи (письмо, факс, телеграмма, e-mail). В остальных случаях — не позднее 15 суток после их выявления.

Приложение 3

к пункту 5.1 Инструкции об осуществлении надзора за побочными реакциями/действиями лекарственных средств. Форма 2

Утверждена приказом МОЗ Украины
от 19.12.2000 № 347

КАРТА-ИЗВЕЩЕНИЕ

Заполняется врачом

		Код формы по ОКУД											
		Код формы по ОКПО											
Министерство охраны здоровья Украины		МЕДИЦИНСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ											
		Форма №		1	3	7	/	у					
Наименование учреждения		Утверждена приказом МОЗ Украины											
		1	9	1	2	2	0	0	0	№	3	4	7
ИЗВЕЩЕНИЕ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ/ДЕЙСТВИЯХ (ПР/ПД) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС)													
I. ИНФОРМАЦИЯ О БОЛЬНОМ И ПР/ПД (номер истории болезни или амбулаторной карты)													
1. ФИ.О.	2. Место жительства	3. Возраст	4. Пол	5. Начало ПР/ПД			7. Последствие ПР/ПД (необхо- димое подчерк- нуть)						
				день	мес.	год							
6. Описание ПР/ПД							А — выздоровле- ние без последст- вий В — выздоровле- ние с последстви- ями С — без перемен D — смерть в ре- зультате приема ЛС E — смерть, воз- можно, связана с ЛС F — причина смерти неизвестна						
II. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМОМ ЛС (ПЛС)													
8. Подозреваемые ЛС (название,производитель,страна)							16. Сопровождалась ли отмена ЛС исчезнове- нием ПР/ПД						
							Да Нет Неизвестно						

9. Одно-разовая доза	10. Суточная доза	11. Частота приема	12. Способ введения	17. Отмечено ли повторение ПР/ПД после повторного назначения ЛС Да Нет Неизвестно	
13. Показания для назначения ПЛС				Клинический диагноз	
14. Даты назначения (от/до)			15. Продолжительность терапии до начала ПР/ПД		
день	мес.	год		день	мес.
III. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛС И АНАМНЕЗ					
18. Сопутствующие ЛС и сроки назначения (за исключением ЛС для коррекции ПР/ПД)					
19. Другие данные анамнеза (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки, химические токсиканты, ионизирующее излучение, неблагоприятные последствия Чернобыльской аварии)					
IV. СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ/ДЕЙСТВИЯ (необходимое подчеркнуть)					
Отмена ПЛС		Без коррекции			
Снижение дозы ПЛС		Отмена сопутствующего ЛС (какие ЛС отменены)			
Медикаментозная терапия ПР/ПД (какие ЛС применяли)					
V. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ					
Особые данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если такие есть и связаны с ПР/ПД (приведите показатели нормы и даты)					

VI. ИНФОРМАЦИЯ, КОТОРАЯ ИМЕЕТ ОТНОШЕНИЕ К ПЛС И ПР/ПД			
Принимал ли больной ПЛС раньше?	Да	Нет	Неизвестно
Если да, то какие ПР/ПД возникали — подобные или другие	Да	Нет	Неизвестно
Если другие, укажите, какие			
Вызывали ли другие ЛС подобные ПР/ПД?	Да	Нет	Неизвестно
Если да, то какие ЛС			
Были ли у больного подобные клинические проявления ПР/ПД, не связанные с приемом ЛС?	Да	Нет	Неизвестно
Могли ли другие факторы влиять на развитие ПР/ПД (системные заболевания, медикаментозная зависимость, окружающая среда, химические токсиканты, ионизирующее излучение, неблагоприятные причины Чернобыльской аварии, аллергия)?	Да	Нет	Неизвестно
Если да, то укажите какие			
VII. СТАТУС ПРЕПАРАТА (необходимое подчеркнуть)			
Клинические испытания	Применение в медицинской практике		
VIII. ДРУГИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПОСЛЕДСТВИЯ			
Дата заполнения _____ Подпись врача _____			
Перечень условных сокращений: ЛС — лекарственное средство; ПР — побочная реакция; ПД — побочное действие; ПЛС — подозреваемое лекарственное средство.			
Примечание. Извещения направляются в отдел фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины по адресу: г. Киев, 03680, ул. Народного ополчения, 5. Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, отдел клинической фармакологии — отдел фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины; тел./факс (044) 249 70 01.			

ПАМЯТКА ДЛЯ ВРАЧА
к заполнению и представлению
Карты-извещения (Форма № 137/у)

Карта-извещение (форма № 137/у) предназначена для регистрации побочной реакции/действия ЛС, которые применяются в медицинской практике. Форма № 137/у утверждена приказом МЗО Украины от 19.12.2000 г. № 947/5168.

Карта-извещение содержит перечень вопросов, которые позволяют определить степень вероятности причинно-следственной связи между ПР/ПД и лекарственным средством, разрешенным к медицинскому применению.

Определение терминов и список сокращений

Побочное действие (ПД) — любая нежелательная реакция, обусловленная фармакологическими свойствами ЛС и наблюдаемая исключительно при применении в дозах, рекомендованных для медицинского применения лекарственного средства.

Побочная реакция (ПР) — нежелательная для здоровья исследуемого опасная реакция при условии, когда не может быть исключена причинно-следственная связь между этой реакцией и применением лекарственного средства.

Серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление — любые опасные для жизни побочные явления при применении лекарственного средства (независимо от дозирования), приводящие к госпитализации или увеличению срока госпитализации, инвалидизации, смерти исследуемого или пациента, вызывающие аномалии развития плода и врожденные аномалии.

Несерьезная побочная реакция или несерьезное побочное явление — любая побочная реакция или побочное явление, не отвечающие критериям, определенным как серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление.

НИ — неизвестно на данный момент

ЛС — лекарственное средство

ПЛС — подозреваемое лекарственное средство

Ж/М — женский/мужской пол соответственно

ФИО — фамилия, имя, отчество

Общие требования к заполнению и представлению Формы:

- ♦ Форма №137/у заполняется лечащим врачом.
- ♦ Все разделы извещения разборчиво заполняются печатно или от руки черной пастой на украинском или русском языке.

- ♦ Карта-извещение подписывается и датируется лечащим врачом, который ее заполняет.
- ♦ Заполненная карта-извещение подается лечащим врачом главному врачу лечебно-профилактического учреждения.
- ♦ Лечебно-профилактическое учреждение высылает заполненные Формы №137/у в Государственный фармакологический центр МЗО Украины в срок до 15 дней.
- ♦ Копия заполненной Формы 137/у остается в лечебно-профилактическом учреждении для составления годового отчета о случаях ПР/ПД на лекарственные средства.
- ♦ При возникновении серьезной или непредсказуемой ПР извещение дополнительно отсылается в Государственный фармакологический центр в течение 48 часов телефоном/факсом, по адресу или в электронном виде, которые указаны в Форме.
- ♦ Если для заполнения какого-либо пункта не хватает места, то для внесения информации используется аналогичная страница Формы №137/у (возможно копия). В таком случае количество дополнительных страниц обозначаются так: № дополнительной страницы (копии) с оригинала. Например: при заполнении пункта 18 раздела III использовано 2 страницы. Они обозначаются: 1 из 2; 2 из 2 и прилагаются к основной Форме.

Рекомендация для заполнения разделов Формы:

I раздел. Информация о больном и ПР/ПД

Пункт 1. Ф.И.О.

Фамилия, имя, отчество обозначаются первыми буквами: например, Коваль Елена Ивановна — К. Е. И. Если извещение касается лекарственного средства, который принимала беременная женщина, а побочная реакция/действие возникла у плода, то все данные (за исключением побочной реакции/действия) указываются для матери.

Пункт 2. Место жительства.

Указываются область, район, город/село, улица.

Пункт 3. Возраст пациента.

Для пациентов в возрасте от 3 лет и старше — указываются **годы** (например, 4 года); для пациентов до 3 лет — **месяцы** (например, 24 месяца); для пациентов в возрасте до 1 месяца — **дни** (например, 5 дней).

Пункт 4. Пол.

Обозначается так: Ж или М, или реб.

Пункт 5. Начало ПР/ПД.

Указывается день, месяц, год возникновения ПР/ПД. Если дату возникновения ПР/ПД точно выяснить невозможно, указывается следующим образом: день — **НИ**, месяц — **НИ**, год — **НИ**, а в *пункте 6*

(описание ПР/ПД) — дата выявления. Извещения о врожденных аномалиях плода сопровождаются датой рождения ребенка или продолжительностью беременности, которые указываются в *пункте 6*.

Пункт 6. Описание ПР/ПД.

Детально описывается ПР/ПД, включая непосредственное проявление ПР/ПД, а также короткое описание всей клинической информации, которая может касаться выявленной ПР/ПД (анамнез заболевания, по поводу которого назначалось подозреваемое ЛС, клинические симптомы, диагнозы, лечение и т.д.) Если возможно, копии выписок из амбулаторной карты или истории болезни прилагаются к карте.

Фамилия пациента не указывается.

Пункт 7. Последствие ПР/ПД.

Подчеркиваются соответствующие позиции, приведенные в *пункте 7*.

II раздел. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

Пункт 8. Подозреваемый ЛС (название, изготовитель, страна).

Указываются название ЛС, который подозревается в причастности к возникновению ПР/ПД, изготовитель (полное название и адрес), страна, номер серии и партии, а также срок использования ЛС.

Пункт 9. Указывается одноразовая доза ПЛС.

Пункт 10. Указывается суточная доза ПЛС.

Пункт 11. Указывается частота приема ПЛС.

Пункт 12. Указывается способ введения ПЛС.

Пункт 13. Указываются показания для назначения ПЛС и клинический диагноз по поводу которого назначался ПЛС.

Пункт 14. Даты назначения (от/до) ПЛС.

Указывается день, месяц и год назначения и отмены ПЛС. Если какие-либо данные не известны, то в соответствующем столбике указывается **НИ**.

Пункт 15. Продолжительность терапии до начала ПР/ПД.

Указывается срок приема ПЛС до начала ПР/ПД. Срок может указываться в часах, днях, неделях, месяцах или годах. При возникновении ПР/ПД после приема одной или нескольких доз ПЛС указывается режим дозирования.

Пункт 16. Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением ПР/ПД?

Отмечается необходимое из перечисленного (да, нет, неизвестно). Если ЛС не отменялось, а снижалась его доза — делается соответствующая отметка в этом пункте ниже.

Пункт 17. Отмечено ли повторение ПР/ПД после повторного назначения ПЛС.

Отмечается необходимое из перечисленного (да, нет, неизвестно). Если ЛС повторно назначалось, делается соответствующая отметка в этом пункте ниже.

III раздел. Сопутствующие ЛС и анамнез

Пункт 18. Сопутствующие ЛС и срок назначения (за исключением ЛС для коррекции ПР/ПД). Перечисляют лекарственные средства, которые назначались одновременно с ПЛС. Указываются даты назначения и дозы, если известно.

Пункт 19. Другие данные анамнеза заболевания и жизни (аллергия, беременность, вредные привычки, контакт с химическими токсикантами, воздействие ионизирующего излучения, неблагоприятные последствия Чернобыльской аварии и т.д.). В отличие от пункта 6 (раздела I), указываются данные анамнеза жизни, которые могут влиять на проявление ПР/ПД, однако непосредственно с ним не связаны.

IV раздел. Способы коррекции побочной реакции/действия

Описываются мероприятия, которые были проведены для коррекции проявления ПР/ПД (отмена ПЛС, снижение дозы ПЛС, без коррекции). Если применялась медикаментозная терапия, при возможности указываются лекарственные средства, режим их дозирования, способ введения и срок приема. Если применялась медикаментозная терапия, но неизвестно, какая именно, делается отметка НИ. Если во время приема ПЛС применялась сопутствующая терапия, указывается, какие лекарственные средства и когда были отменены.

V раздел. Дополнительные данные

Приводятся все данные (клинические, лабораторные, рентгенологические и другие) о применении ПЛС или о возникновении ПР/ПД, указываются даты обследований и анализов.

VI раздел. Информация, которая имеет отношение к ПЛС и ПР/ПД

Отмечается необходимое из перечисленных пунктов.

VII раздел. Статус препарата

Указывается, когда выявлены ПР/ПД: во время клинического испытания ЛС или во время его медицинского применения.

VIII раздел. Другие особенности клиники, лечения, последствия

Указываются любые, не перечисленные выше, особенности клиники, диагностики или лечения, которые могли влиять на возникновение или проявление ПР/ПД.

1.7. Роль фармацевта (провизора, клинического провизора) в системе фармакологического надзора различных стран мира

Фармацевты играют важную роль в системе безопасности лекарств, поскольку базовое образование фармацевта основано исключительно на изучении ЛС. В системе фармакологического надзора требуется клиническое суждение о ПД препарата и понимание фармакологических эффектов препарата, чтобы сделать заключение о соотношении эффективность/безопасность.

В настоящее время роль фармацевта в сообщении о ПД препаратов учитывается не везде. В Скандинавских странах, например, фармацевты не уполномочены сообщать о ПД, а в Великобритании им только недавно разрешили делать это независимо от врача. Так, в Нидерландах 40 % сообщений о ПД представляются фармацевтами и, кроме того, довольно существенен их вклад в развитие системы фармакологического надзора.

Роль фармацевта в разных странах различна, но общая задача — это всеобъемлющие знания о лекарствах, которые и определяют сущность профессиональной деятельности провизора. Приготовление ЛС теперь составляет лишь незначительную часть деятельности фармацевта. В последнее время все чаще аспекты безопасности ЛС и основы их клинического применения становятся обязательными в подготовке провизора общего профиля и клинического провизора. Однако фармацевты используют модель фармацевтической опеки не всегда в полной степени, и суждения об их вкладах в этом отношении не всегда благоприятны.

В современных условиях профессиональная деятельность фармацевта позволяет ему выступать в нескольких ролях.

1. Отпуск ЛС. Эта традиционная роль фармацевта составляет основу его деятельности. Большинство практикующих врачей или юристов рассматривают именно эту функцию как единственную роль, отводящуюся фармацевту. Фармацевт отпускает

лекарство согласно предписанию врача и, если требуется, предоставляет информацию о препарате пациенту, хотя эта часть его обязанностей зачастую не учитывается.

2. Фармацевт — консультант врача при выборе и назначении препарата. Эту функцию фармацевт, работающий в стационаре, выполняет в большинстве стран мира. Фармацевт признан экспертом по лекарствам и выполняет консультативную роль в фармакотерапии. Он может помогать в разработке схем фармакотерапии и помогать в лечении индивидуальных пациентов. В США фармацевт, работающий в стационаре выполняет роль координатора в случае выявления ПД и сообщения о нем в органы фармакологического надзора. В законодательстве Нидерландов рассматривается проект о предоставлении фармацевту статуса консультанта фармацевтических компаний.

3. Фармацевт — “заместитель врача”. Во многих странах мира существует проблема недостаточного обеспечения врачами, и фармацевты могут быть единственными представителями медицинского персонала. Не только большие затраты, связанные с подготовкой высококвалифицированных врачей являются причиной нехватки врачей, но и большие расстояния, которые нужно преодолеть для получения консультации врача играют существенную роль. Подразумевается, что пациенты будут консультироваться в ближайшей аптеке и приобретать препараты по совету фармацевта, без предварительной консультации с врачом.

Существует относительно немного информации о вкладе фармацевтов в сообщения о ПД ЛС. В международном обзоре Griffin обращает внимание, что в 1986 году во многих странах принимали сообщения фармацевтов об ПД ЛС как стандартную практику. В 1989 году Fincham указывал, что “... исключение фармацевтов из этой работы просто не имеет смысла”. Roberts в 1994 году отмечал: “... надеемся, что фармацевты в других странах будут допущены к участию в сообщениях о ПД ЛС, процедуре, которая приводит только к улучшению безопасности”.

Фармацевты в полном объеме отчетов о ПД, представленных в Нидерландах, играют значительную роль, особенно в сравнении с другими странами мира. Голландские фармацевты хорошо

ознакомлены с непосредственной системой сообщений, и они представляют около 40 % отчетов в Фармакологический надзор Нидерландов. Таким образом, участие фармацевтов в этом процессе улучшит качество фармакотерапии в целом, так как выявление ПД и сообщение о них не только повышают число и качество отчетов, но и поощряют врачей к более активной деятельности в профилактике ПД.

Клинические провизоры играют значительную роль в сообщениях о ПД ЛС. Именно при их участии могут быть замечены наиболее серьезные ПД. Это подтверждено соответствующей статистикой: ПД ЛС при госпитализации в США составили 6,7 %, во Франции — 3,2 %, а в Швеции в 1999 г. отмечено самое большое число — 12 %. Очевидно, имеются предпосылки для профилактики и регистрации ПД ЛС в условиях стационара. К этому процессу лучше всего подключить клинического провизора, особенно, если он непосредственно включен в контроль за пациентом.

В США фармацевты вносят наибольший вклад в сообщения о ПД. Здесь большинство отчетов, которые получает FDA, представлены клиническими провизорами.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Для предупреждения химического взаимодействия лекарственных препаратов необходимо учитывать:

- а) фармакокинетическое взаимодействие;
- б) фармакодинамическое взаимодействие;
- в) фармацевтическое взаимодействие;
- г) способ введения ЛС;
- д) концентрацию препаратов в сыворотке крови.

2. Для определения биоэквивалентности двух препаратов нифедипина (коринфар и фенигидин) следует:

- а) построить кривые “концентрация—время” для обоих препаратов и сравнить их АUC;
- б) определить степень связывания с белком обоих препаратов и сравнить их по этому показателю;

- в) определить значения общего клиренса;
- г) определить период полувыведения для обоих препаратов и сравнить их;
- д) определить объем распределения обоих препаратов и сравнить их.

3. *Индукторами цитохрома P₄₅₀ называют вещества, которые:*

- а) не влияют на активность ферментов;
- б) усиливают активность ферментов;
- в) замедляют метаболизм ЛС;
- г) усиливают печеночный кровоток;
- д) стимулируют свободнорадикальное окисление.

4. *Для каждого из указанных понятий выберите правильное утверждение, для чего совместите буквы и цифры:*

- а) терапевтический диапазон ЛС;
- б) терапевтическая широта;
- в) средняя терапевтическая концентрация;
- 1) отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижнему уровню;
- 2) интервал концентраций ЛС в крови от минимальной терапевтической до вызывающей первые признаки побочных действий;
- 3) средние значения терапевтического диапазона.

5. *Выбор режима дозирования зависит от:*

- а) периода полувыведения;
- б) объема распределения;
- в) биодоступности;
- г) общего клиренса;
- д) площади под кривой AUC.

6. *Для профилактики ПД ЛС в большей степени необходимо учитывать:*

- а) аллергологический анамнез;
- б) комплайентность больного;
- в) семейный анамнез;
- г) наследственную предрасположенность;
- д) все перечисленное выше.

7. В результате фармакодинамического взаимодействия может наблюдаться:

- а) усиление фармакологических эффектов;
- б) ослабление фармакологических эффектов;
- в) развитие ПД ЛС;
- г) профилактика ПД ЛС;
- д) все перечисленное выше.

Глава 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной антигипертензивной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации об АГЛС с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Артериальная гипертензия (АГ: сАД \geq 140 мм рт.ст. и/или дАД \geq 90 мм рт.ст.) обнаруживается у 30-40 % взрослого населения промышленно развитых стран мира. Например, в США ею страдают более 50 млн человек. Распространенность АГ в популяции с возрастом увеличивается. Среди лиц 18-29 лет распространенность АГ составляет 4 %; в возрасте 50-59 лет — 44 %; среди лиц 60-69 лет — 54 %, а в возрасте 70 лет и старше — 65 %. Информированы о своем заболевании лишь 35 % пациентов. Из них получают медикаментозное лечение — 49 % и всего у 21 % больных терапия обеспечивает снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст.

ВОЗ занимается проблемой АГ с 1950 года. Нынешний Комитет экспертов приоритетными считает следующие направления:

- ❖ повышение информированности о проблеме АГ;
- ❖ обобщение опыта популяционных программ по борьбе с АГ;
- ❖ разработка оптимальной стратегии профилактики и лечения АГ.

Несмотря на революционные изменения в подходах к лечению АГ, появление в арсенале врача новых высокоэффективных АГЛС, само лечение АГ до настоящего времени носит эмпирический характер. Причина тому — существующие АГЛС снижают АД, не воздействуя на причину заболевания. Иначе говоря, на сегодняшний день не существуют АГЛС, которые обеспечивают этиотропное лечение АГ. В то же время, снижение АД при АГ не следует рассматривать как симптоматическое лечение, поскольку большинство АГЛС воздействуют на механизмы, ведущие к прогрессированию этой патологии.

Лечение больных с АГ преследует следующие цели:

- ❖ снижение АД до желаемого уровня. Целевой уровень АД необходимо поддерживать изо дня в день на протяжении 24 ч в сутки, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на максимуме действия АГЛС;
- ❖ предупреждение поражений органов-мишеней (в первую очередь сердца и почек) и/или обеспечение обратного развития возникших изменений;
- ❖ увеличение продолжительности жизни больного.

Отсутствие лечения при АГ приводит к возрастанию риска развития ИБС, инсультов, поражений почек и увеличения общей смертности. Высокое АД может быть причиной таких грозных осложнений, как образование и разрыв аневризмы артериальных сосудов; геморрагический/ишемический инсульт; острая левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких и т.д. Правильная и своевременная фармакотерапия АГ обеспечивает снижение риска этих осложнений. Таким образом, проводя адекватную фармакотерапию АГ, врач решает серьезную медико-социальную проблему профилактики ее фатальных осложнений.

Лекарственные средства, снижающие системное АД и используемые для лечения ГБ и симптоматических АГ, относятся к АГЛС. В настоящее время арсенал АГЛС очень широкий (за последние 10 лет количество кардиоваскулярных ЛС на фармацевтическом рынке Украины увеличилось в разных фармакологических группах в 3,8-5,6 раза), что делает сложным выбор наиболее подходящего для больного препарата. Появление новых АГЛС усложняет не только задачу правильного выбора того или иного средства соответственно клинико-патогенетическому варианту и стадии ГБ, но также и задачу точной оценки степени эффективности

назначенных больному АГЛС и их безопасности. В целом среди основных групп кардиоваскулярных ЛС (антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) в Украине в 1996-2004 гг. число случаев ПД составило:

- ❖ ингибиторы АПФ — 53,8 % (WHO — 37,1 %);
- ❖ β -адреноблокаторы — 16,3 % (WHO — 16,6 %);
- ❖ антагонисты кальция — 30, 9 % (WHO — 46,3 %).

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, частота случаев ПД кардиоваскулярных ЛС в 1996-2004 гг. составляла по отношению к другим представителям этой фармакотерапевтической группы:

- ❖ эналаприл — 52,5 % (по данным WHO — 57,1 %, в Великобритании — 26,6 %);
- ❖ каптоприл — 47,0 % (по данным WHO — 42,9 %, в Великобритании — 12,7 %);
- ❖ амлодипин — 19,5 % (WHO — 20,4 %);
- ❖ нифедипин — 63,5 % (WHO — 35,6 %);
- ❖ дилтиазем — 6,8 % (WHO — 22,8 %);
- ❖ верапамил — 10,4 % (WHO — 21,8 %);
- ❖ пропранолол — 37, 5 % (по данным WHO — 41,2 %, в Великобритании — 83,1 %);
- ❖ атенолол — 62, 5 % (по данным WHO — 58,8 %, в Великобритании — 7,27 %).

Трудным становится также прогнозирование результата взаимодействия этих АГЛС с другими лекарственными средствами. Понимание механизмов действия АГЛС, их клинической фармакологии, существенно облегчает эту задачу.

Классификация АГЛС

1. *Центрального действия*
2. *Ганглиоблокаторы*
3. *Симпатолитики*
4. *Блокаторы α -адренорецепторов*
5. *Блокаторы β -адренорецепторов*
6. *Блокаторы α - и β -адренорецепторов*
7. *Вазодилататоры*
8. *Антагонисты кальция*

9. Ингибиторы АПФ
10. Блокаторы рецепторов АТII первого типа
11. Диуретики
12. ЛС других групп

Рекомендации по выявлению и лечению АГ

1. Общая стратегия борьбы с АГ должна состоять из двух основных направлений деятельности:

- ❖ раннее выявление и эффективное лечение АГ;
- ❖ снижение уровня АД в популяции в целом.

2. Для повышения выявляемости и охвата лечением АГ каждому человеку, обратившемуся за медицинской помощью вообще, необходимо измерить АД стандартными методами.

3. Поскольку АД подвержено значительным колебаниям, прежде чем поставить диагноз АГ (или ГБ), необходимо подтвердить повышение АД путем повторных измерений в течение нескольких недель или месяцев.

4. Прежде чем решить вопрос о назначении АГЛС пациентам с мягкой и пограничной АГ, необходимо провести повторные измерения АД в течение нескольких недель или месяцев. У больных с более тяжелой формой АГ решение о медикаментозной терапии необходимо принимать как можно быстрее.

5. Более чем у 95 % больных АГ причина повышения АД неизвестна (эссенциальная АГ). Если же причина АГ установлена, требуется особая тактика лечения заболевания, вызвавшего развитие АГ.

6. Лечение больных с начальными признаками диабетической нефропатии необходимо начинать при более низких уровнях АД: сАД — 130 мм рт.ст., дАД — 85 мм рт.ст.

7. Во всех случаях целью гипотензивной терапии должно быть снижение сАД до 120-130 мм рт.ст. и дАД до 80 мм рт.ст. Это касается лиц молодого и среднего возраста. У взрослых и пожилых АД необходимо снижать до 140/90 мм рт.ст.

8. Решение вопроса, когда надо начинать лечение лиц с АГ, зависит не только от уровня сАД и дАД, но и от риска сердечно-

сосудистых заболеваний. Чем выше риск, тем ниже уровень АД, при котором необходимо начинать лечение.

9. Немедикаментозное лечение необходимо проводить всем лицам, имеющим повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от того, больны они АГ или нет. В ряде случаев пограничной и мягкой АГ немедикаментозное лечение может помочь обойтись без АГЛС. Установлено, что к снижению АД могут привести такие меры, как снижение избыточной массы тела, ограничение потребления алкоголя, повышение физической активности и ограничение потребления соли.

10. Препаратами выбора для лечения АГ являются диуретики, β -адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция и β_1 -адреноблокаторы. Другие классы препаратов можно использовать лишь в особых случаях, например, при беременности или для лечения социально незащищенных лиц.

11. При выборе АГЛС необходимо принять во внимание социально-экономические факторы, т.е. насколько тот или иной препарат доступен широким слоям населения в той или иной стране. В основном же выбор препарата определяется конкретным клиническим статусом больного, в частности, уровнем сердечно-сосудистого риска, наличием органических поражений, сопутствующих заболеваний, а также побочными эффектами препарата.

12. Для успешного лечения АГ необходимо установить эффективный лечебный контакт с пациентом. Поэтому для приобретения современных навыков общения и лечения врачам и другому медицинскому персоналу необходимы образовательные программы различного уровня.

13. Необходимо шире внедрять как в популяции, так и в клиническую практику мероприятия по здоровому образу жизни (изменение диеты, повышение физической активности и ограничение потребления алкоголя). Необходимо ориентировать работников и руководителей пищевой индустрии на выпуск пищевых продуктов с низким содержанием соли и жира. Для облегчения выбора соответствующих продуктов на них должно быть указано содержание тех или иных ингредиентов.

14. Для повышения осведомленности о причинах АГ и ее осложнений, а также методах профилактики и лечения этого заболевания, необходимы образовательные программы, как для населения, так и для медицинского персонала и больных.

15. В развивающихся странах для предупреждения прогнозируемых эпидемий сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ, крайне необходимо внедрить популяционный подход по изменению или улучшению образа жизни.

16. Популяционный и индивидуальный подход в борьбе с АГ дополняют и усиливают друг друга, и поэтому они должны быть включены в национальные программы по борьбе с АГ. Эти программы должны быть адекватны проблемам и ресурсам здравоохранения конкретной страны. Программы по борьбе с АГ должны быть интегрированы со всеми уровнями медицинской помощи и особенно с первичным (амбулаторно-поликлиническим) звеном здравоохранения.

17. При планировании и внедрении национальных программ по борьбе с АГ необходимы совместные усилия руководителей здравоохранения и обществ (или лиц) по изучению АГ.

18. Составными частями политики здравоохранения должны стать контролирование уровня АД путем изменения образа жизни, применения эффективных и недорогих АГЛС, а также внедрение медицинских образовательных программ для населения. Все это, однако, должно рассматриваться в контексте интегрированного подхода в борьбе с различными заболеваниями.

19. Оценка экономической эффективности борьбы с АГ производится менеджерами программы. Систематическому анализу должны подвергаться затраты и эффективность всех элементов как индивидуального, так и популяционного подхода. Это очень важно, поскольку позволяет каждой стране с учетом имеющихся экономических возможностей принять ту стратегию борьбы с АГ, которая наиболее оптимальна как в плане эффективности, так и в плане затрат.

20. Кроме анализа экономической эффективности, необходимо провести специальное научное исследование с целью оценки методов и результатов программы борьбы с АГ. В свою очередь результаты этих научных исследований дают возможность оптимальной модификации программ по борьбе с АГ с учетом человеческих и экономических ресурсов той или иной страны. Рекомендуемые подходы для оценки различных данных следующие: мониторинг заболеваемости и смертности от ИБС и инсультов; изучение распространенности АГ, осведомленности об этом заболевании и эффективности ее лечения; медицинская проверка

индивидуальных случаев лечения пациентов; мониторинг удовлетворенности больных лечением; оценка знаний врачей и их отношения к тем или иным методам лечения или препаратам; изучение динамики потребности в лекарствах и пище.

Ежегодно в Украине при обращении людей впервые в лечебно-профилактические учреждения выявляется около 430 тыс. больных с АГ. По результатам эпидемиологических исследований АГ в стране страдает 13 млн человек, у 50 % из них зарегистрирован пограничный уровень АД.

В связи с этим согласно Указу Президента Украины от 4 февраля 1999 года № 117/99 утверждена и реализуется Национальная программа профилактики и лечения АГ в Украине. Программа предусматривает широкий комплекс мероприятий различного характера с привлечением для выполнения ее задач представителей медицинских и немедицинских структур.

Цель программы — снижение заболеваемости населения АГ, ИБС, сосудистыми поражениями мозга, смертности от осложнений АГ, повышение продолжительности и качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи программы следующие:

- ❖ пропаганда здорового образа жизни;
- ❖ укрепление здравоохранения кадрами и ресурсами, необходимыми для медико-санитарного образования населения, выявление больных с АГ, ее профилактика и борьба с осложнениями;
- ❖ обеспечение эффективной диагностической, лечебной, реабилитационной помощи больным с АГ и ее осложнениями; создание стандартной методики диагностики и лечения на основании научных данных;
- ❖ обеспечение населения эффективными АГЛС и приборами для измерения АД.

Прогнозируется, что 10-12 лет целенаправленных усилий будут способствовать уменьшению смертности от мозговых инсультов на 20-30 %, от ИБС — на 10 %; уменьшению потери трудоспособности населения, вызванные временной и стойкой нетрудоспособностью и преждевременной смертью.

2.1. Лекарственные средства, стимулирующие центральные α_2 -адренорецепторы

Клонидин (международное название — clonidin)

Фирменные названия: Clophelin, Naemiton, Catapresan, Clophasolin, Barclid, Apo-Clonidine, Клофелин-Дарница.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,000075; 0,0001; 0,00015; 0,0002; 0,0003 г; 0,01 % и 0,015 % раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Активирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы структур, координирующих функциональную активность нейронов СДЦ. Адренергический синапс функционирует по принципу саморегулирующейся системы: выделившийся под действием импульса из пресинапса НА взаимодействует не только с постсинаптическими адренорецепторами, но и с пресинаптическими. Роль пресинаптических α_2 -адренорецепторов заключается в следующем: при взаимодействии с ними медиатора НА ингибируется высвобождение последнего из пресинапса (регуляция высвобождения медиатора самим медиатором). Клонидин стимулирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы аналогично НА, являясь α_2 -адреномиметиком. В результате этой стимуляции уменьшается содержание в синаптической щели медиатора, что снижает возбуждение нейронов СДЦ. Угнетение СДЦ происходит также вследствие гиперполяризации нейронов СДЦ, обусловленной активацией собственных пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Результатом снижения функциональной активности СДЦ является уменьшение вазоконстрикторной импульсации к сосудам, тонус их снижается, что приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД. Понижению АД при использовании клонидина также способствует уменьшение МОС, что обусловлено снижением ЧСС.

Необходимо отметить, что клонидин как α_2 -адреномиметик стимулирует не только центральные (пресинаптические) α_2 -адренорецепторы, но и периферические (постсинаптические), расположенные на гладких мышцах сосудов. Результатом такого взаимодействия является резкое непродолжительное повышение АД с последующим его снижением из-за вовлечения центральных механизмов. В клинической практике прием клонидина в терапевтических дозах, как правило, не ведет к кратковременной

гипертензии. Лишь при значительном превышении эффективной гипотензивной дозы (не более 1 нг/мл) препарата развивается непродолжительное повышение АД. Это может происходить при быстром внутривенном введении клонидина (в течение первых минут после введения). Существует мнение, что высокие дозы клонидина стимулируют также α_1 -адренорецепторы сосудов, что увеличивает гипертензивный эффект клонидина. Понимание этого механизма позволит врачу взвешенно подходить к увеличению дозы клонидина, так как к центральным механизмам могут присоединиться периферические, и гипотензивный эффект при этом не только не возрастет, но может уменьшиться.

Помимо антигипертензивного, клонидин проявляет также ряд других эффектов. Довольно часто (у 30-50 % больных), особенно в первые дни приема, клонидин вызывает седативный эффект, который в целом надо рассматривать как терапевтически ценный. Этот эффект может быть достаточно выраженным.

Клонидин понижает активность ренина плазмы крови. При систематическом приеме клонидина увеличивается почечный кровоток и уровень клубочковой фильтрации. Существует мнение, что клонидин, как и большинство АГЛС, способствует запуску компенсаторных механизмов, постепенно приводящих к задержке Na^+ и воды в организме. Это вызывает снижение эффективности препарата через несколько недель после начала его приема. Также при назначении клонидина может отмечаться некоторое увеличение диуреза, что объясняется увеличением клубочковой фильтрации, а также, возможно, угнетением высвобождения антидиуретического гормона нейрогипофизом.

Активация α -адренорецепторов β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы клонидином способствует уменьшению высвобождения инсулина, что закономерно приводит к повышению уровня сахара в крови.

Неправильная отмена препарата либо неправильный его прием (внезапная отмена, пропуск очередного приема) могут иметь очень тяжелые последствия для больного. Этот феномен получил название “синдром отмены клонидина”. Состояние больных при внезапной отмене клонидина по клиническим признакам очень напоминает гипертонический криз. Механизм развития “клонидинового” гипертонического криза (который является следствием внезапной отмены клонидина) состоит в том, что клонидин, уменьшая высвобождение медиатора НА из пресинап-

са нейронов структур, контролирующих уровень активности СДЦ, способствует накоплению НА в этих пресинапсах. Накопление НА отмечается также в терминалях симпатических нервов, иннервирующих сердце, сосуды. Создается такая ситуация: пресинапсы имеют достаточное количество НА, но высвобождение его пресекается стимуляцией клонидином пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Внезапная отмена (или пропуск очередного приема) препарата создает условие для выброса в синаптическую щель накопленного НА, который, взаимодействуя с постсинаптическими α_1 -адренорецепторами нейронов СДЦ, повышает уровень их активности (увеличение вазоконстрикторной импульсации). В условиях предшествовавшего приема клонидина, чувствительность α_1 -адренорецепторов к медиатору, как известно, повышается, что усугубляет создавшееся положение.

После внезапного прекращения приема клонидина в течение 24 ч (чаще в течение первых 8-12 ч) повышается АД, появляются тахикардия, беспокойство и возбуждение. Больной жалуется на головную боль, боли в животе, тошноту, иногда рвоту. Как правило, это происходит с больными, которые не предупреждены врачом об опасности внезапного прекращения приема клонидина или не имеют в запасе должного количества препарата. Принимая во внимание, что $T_{1/2}$ клонидина составляет 14,5 ч, его прием должен быть не реже двух раз в день. После 6 мес. приема этот показатель уменьшается до 6,5 ч, что определяет необходимость при длительном приеме клонидина делить суточную дозу на 4 приема.

“Клонидиновый” криз может наблюдаться не только после длительного приема препарата. Развитие синдрома отмены клонидина отмечается уже у больных, получавших его в дозе 0,0002 г в течение недели. Отмена клонидина должна осуществляться постепенно, в течение 1-2 недель. Отмену приема клонидина, наряду со снижением его дозы, можно сочетать с назначением резерпина, который вызывает истощение запасов НА в пресинапсе, предотвращая выброс избытка НА в синаптическую щель.

Несмотря на то, что “клонидиновый” криз по клиническому течению практически не отличается от обычного гипертонического криза, его лечение имеет свои особенности. Применение β -адреноблокаторов при “клонидиновом” кризе способствует тому, что блокада β_2 -адренорецепторов сосудов устраняет сосудорасширяющее действие НА, реализуемое через эти рецепторы. Также на фоне блокады β -адренорецепторов усиливается взаимодействие НА с

неокупируемыми α_1 -адренорецепторами, имеющими повышенную чувствительность к медиатору (на фоне дефицита медиатора). Таким образом, если β -адреноблокаторы и используются для купирования “клонидинового” криза, то должны назначаться на фоне α_1 -адреноблокаторов (празозин). Все же применения β -адреноблокаторов при синдроме отмены клонидина следует остерегаться, так как в обоих случаях значительно увеличивается содержание катехоламинов в плазме крови. β -адреноблокаторы на этом фоне ухудшают состояние больных. Если все таки есть необходимость применения β -адреноблокаторов, то использовать лучше лабеталол, который неселективно блокирует α - и β -адренорецепторы. Применение диуретиков при “клонидиновом” кризе также сопряжено с опасностью ухудшения состояния больного. Связано это с тем, что диуретики уменьшают ОЦК, рефлекторно активируя симпатическую нервную систему и потенцируя действие НА на α_1 -адренорецепторы.

Одним из основных средств лечения “клонидинового” криза является клонидин. Он, активируя α_2 -адренорецепторы, устраняет выброс НА в синаптическую щель. Для лечения “синдрома отмены клонидина” используют также α -адреноблокаторы: фентоламин или празозин.

Для фармакокинетики клонидина характерна быстрая и полная (70 % и более) абсорбция из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 75 %; период полувыведения — до 14,5 ч (при длительном приеме — 6,5-7 ч).

Показания к применению. Клонидин назначают при таких клинико-патогенетических вариантах ГБ, которые характеризуются увеличением сердечного выброса, тахикардией, повышением ОПСС. Принимая во внимание, что клонидин уменьшает активность АРП, препарат целесообразно назначать прежде всего при гиперрениновой форме ГБ.

Для местного применения (лечение глаукомы) используются глазные капли “Isoglaucon”, содержащие 0,125 %, 0,25 или 0,5 % клонидина.

Применение. Клонидин только в очень малых дозах эффективно снижает АД. На один прием, как правило, достаточно 0,000075 г, суточная доза обычно не должна превышать 0,0003-0,00045 г (4-6 таблеток по 0,000075 г) в 2-4 приема. При недостаточном гипотензивном эффекте минимальной терапевтической дозы препарата (0,000075 г 2-4 раза в день) ее увеличение

проводят постепенно (на 0,0000375 г, т.е. на 1/2 таблетки каждые 1-2 дня) до 0,00015-0,0003 г на прием. Очень редко имеется потребность в суточной дозе 0,0012-0,0015 г (16-20 таблеток по 0,000075 г) 2-4 раза в день. Если прием клонидина в суточной дозе 0,00045-0,0006 г не дает достаточного гипотензивного эффекта, то дальнейшее увеличение дозы нерационально, так как возможно присоединение β_1 -адреномиметического эффекта препарата. В таких случаях целесообразно не увеличение дозы клонидина, а его комбинирование с симпатолитиками или диуретиками. Отсутствие гипотензивного эффекта клонидина в течение 1-2 дней является основанием для его отмены. При очень выраженном повышении АД клонидин можно применять парентерально. Внутримышечно или подкожно препарат вводят по 0,5-1 мл 0,01 % раствора; внутривенно — в этой же дозе совместно с 10 мл изотонического раствора хлорида натрия (*вводить медленно в течение 3-5 мин*). Гипотензивный эффект при внутривенном введении отмечается через 3-5 мин, достигая максимума через 15-20 мин и длится до 4-8 ч. После парентерального введения клонидина больной должен находиться в постели в течение 1,5-2 ч. Детям клонидин назначают в суточной дозе 0,01-0,02 мг/кг, разделенной на 3 приема. Внутривенное введение препарата детям проводят со скоростью 0,25-1 мг/кг · ч.

Противопоказания. Тяжелый атеросклероз церебральных артерий, выраженная сердечная недостаточность, депрессия и алкоголизм.

Побочные эффекты. Угнетение саливации и связанная с ней сухость во рту являются результатом α -адреномиметической активности препарата и наиболее выражены в первые дни приема. Результатом стимуляции клонидином α -адренорецепторов мышц желудочно-кишечного тракта, а также пищеварительных желез, являются запоры, которые могут быть очень выражены. При резорбтивном действии клонидина наблюдается мириаза (сокращение мышцы, расширяющей зрачок).

Особые указания. С осторожностью должен применяться у лиц операторских профессий, труд которых сопряжен с быстрой психической и сенсомоторной реакцией. При назначении клонидина больному не должен получать других психотропных препаратов, вызывающих седативное действие, из-за возможного развития депрессии, а также алкоголя.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление центральных эффектов алкоголя
Аллопуринол	Снижение эффективности аллопуринола
Анальгетики опиоидные	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Анорексигенные средства	Снижение эффективности клонидина
Антагонисты кальция	Возможно опасное снижение АД. Необходимо коррекция доз
Антигистаминные средства	Усиление гипотензивного действия клонидина
Баклофен	Усиление гипотензивного эффекта клонидина. Необходим контроль АД
Блокаторы α_1 -адренорецепторов	Потенцирование гипотензивного действия клонидина; уменьшение выраженности проявлений синдрома отмены клонидина
Блокаторы β -адренорецепторов	Уменьшение гипотензивного действия клонидина; более тяжелое течение синдрома отмены клонидина
Блокаторы H_2 -рецепторов	Уменьшение гипотензивного действия клонидина
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия клонидина
Глюкокортикоиды	Уменьшение гипотензивного действия клонидина за счет задержки натрия и воды
Имипрамин	Уменьшение гипотензивного действия клонидина (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Ингибиторы АПФ	Возможно развитие гиперкалиемии
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонического криза, так как клонидин повышает чувствительность к катехоламинам, а ингибиторы МАО приводят к их накоплению. Опасная комбинация
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Уменьшение гипогликемического действия противодиабетических средств
Клозапин	Токсическое действие на ЦНС

Миансерин	Уменьшение гипотензивного эффекта клонидина (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Неселективные α - и β -адреноблокаторы	Уменьшение выраженности проявлений синдрома отмены клонидина
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Уменьшение гипотензивного действия клонидина
Органические нитраты	Возможно опасное снижение АД
Производные пиразолона	Уменьшение гипотензивного действия за счет снижения синтеза сосудорасширяющих простагландинов и задержки натрия и воды
Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного действия; усиление проявлений синдрома отмены клонидина
Седативные средства, нейролептики	Усиление седативного и гипнотического действия
Сердечные гликозиды	Возникновение брадикардии, АВ-блокады
Симпатолитики	Потенцирование гипотензивного действия клонидина; уменьшение вероятности развития синдрома отмены клонидина
Трициклические антидепрессанты	Уменьшение гипотензивного действия клонидина
Флюоксетин	Усиление депрессивного эффекта обоих препаратов
Холиноблокаторы	Уменьшение седативного действия клонидина

Метилдопа (международное название — methyl dopa)

Фирменные названия: Aldomet, Dopegyt, Equibar, Presinol, Doranol, Метилдопа-ФС.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Фармакологические свойства. Метилпроизводное ДОФА (дигидроксифенилаланина). Метилдопа вместо ДОФА, включаясь в процесс биосинтеза норадреналина, под влиянием фермента ДОФА-декарбоксилазы превращается в α -метилдофамин, а на следующей стадии под действием фермента дофамин- β -оксидазы, в α -метилнорадреналин. Последний явля-

ется по сути “ложным медиатором”, который высвобождается адренергическими нейронами. По своей способности возбуждать адренорецепторы α -метилНА несколько уступает истинному медиатору НА, но возбуждая пресинаптические α_2 -адренорецепторы (подобно НА и клонидину), α -метилНА блокирует высвобождение медиатора в синаптическую щель. Этот фрагмент в механизме действия метилдопы роднит его с клонидином и определяет тактику его применения. Метилдопа способствует накоплению “ложного медиатора” в пресинапсе. При внезапном прекращении приема препарата редко наблюдается развитие синдрома отмены.

Есть данные о других механизмах гипотензивного действия метилдопы. α -метил-ДОФА, т.е. метилдопа, взаимодействует с β -гидроксифенилацетальдегидом, образующимся в организме, в результате окислительного дезаминирования тирамина (посредством фермента МАО). В результате этого взаимодействия образуется 3-метил-3-дезокситетрагидропапаверолин, вещество, способное активировать β_2 -адренорецепторы сосудов, вызывая их дилатацию и снижение АД. Отмечается также способность метилдопы снижать АРП, однако снижение АД при применении метилдопы, как правило, не зависит от исходного уровня АРП.

Метилдопа способствует задержке Na^+ и жидкости в организме, что у части больных после 1-2 мес. приема препарата способствует уменьшению гипотензивного эффекта.

Гипотензивный эффект после приема препарата начинает регистрироваться через 2 ч, достигая максимума через 4-6 ч и продолжается до 24-48 ч. После приема внутрь метилдопа всасывается неполностью (около 50 %). В течение 48 ч около 80-90 % принятого внутрь препарата элиминирует в виде метаболитов: 3-О-сульфат метилдопа, глюкуронид дигидроксифенилацетона и др. Только 10 % принятой дозы метаболизируется в метилдофамин и в последующем — в метилнорадреналин. Связь между концентрацией метилдопы в плазме крови и гипотензивным эффектом не отмечена. При нарушении выделительной функции почек выведение метилдопы из организма замедляется, в связи с чем дозу препарата нужно уменьшить.

При длительном применении препарат может накапливаться в организме.

Показания к применению. В качестве АГЛС препарат особенно эффективен при клинико-патогенетических вариантах ГБ, которые сопровождаются повышением ОПСС, увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений.

Применение. С целью предупреждения резкого понижения АД препарат следует начинать назначать с небольших доз: по 0,25 г 2 раза в сутки. При таком способе дозирования гипотензивный эффект метилдопы проявляется через 1-3 дня. При недостаточной эффективности препарата каждые 2-3 дня дозу увеличивают на 0,125 г до достижения оптимального гипотензивного эффекта, который обычно наблюдается при суточной дозе 0,75-1,0 г. Максимальная суточная доза метилдопы составляет 2,0 г (8 таблеток по 0,25 г). Однако использовать такую дозировку метилдопы можно в исключительно редких случаях. Детям метилдопу назначают в суточной дозе из расчета 0,0001-0,0005 г на килограмм массы тела, разделив на 4 приема.

Противопоказания. Феохромоцитомы, депрессия, активный гепатит, почечная и печеночная недостаточность.

Побочные эффекты. В начале приема препарата особенно отчетливо проявляются резко выраженный седативный эффект, депрессия, головокружение, ухудшение памяти, экстрапиримидные нарушения. Эти проявления могут усугубляться при увеличении дозы, но могут постепенно исчезать даже без уменьшения количества применяемого препарата. Отмечаются также тошнота, рвота, головная боль, "заложенность" носа, сухость во рту. При длительном применении может наблюдаться импотенция, азооспермия и снижение либидо у мужчин. Описаны случаи лактореи вследствие повышения высвобождения пролактина (гиперпролактинемия), а также псевдолактация и аменорея. Возможно развитие лекарственной лихорадки с гипертермией, напоминающей по клиническому течению сепсис. Лихорадка относится к специфическим и выраженным побочным эффектам применения метилдопы, вероятно, связанной с развитием печеночного некроза. Принимая во внимание гепатотоксическое действие (в редких случаях развитие некроза печени) метилдопы, ее с осторожностью назначают больным, перенесшим гепатит. В процессе лечения необходим контроль

функции печени. Редко наблюдается гематотоксическое действие препарата — гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, что определяет необходимость контролировать картину крови.

О с о б ы е у к а з а н и я. Препарат способен провоцировать приступы стенокардии, что является результатом повышения потребления миокардом кислорода и резкого понижения АД, вплоть до развития сосудистой недостаточности, особенно у лиц преклонного возраста. В связи с этим лечение метилдопой необходимо начинать с минимальных терапевтических доз (по 0,25 г 2-3 раза в сутки), постепенно повышая суточную дозу.

Метилдопа и его метаболиты реагируют со стандартными химическими реактивами в тестах на содержание катехоламинов, что может способствовать ошибочному диагнозу феохромоцитомы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы
β-адреноблокаторы	Суммация гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действия, более тяжелые проявления синдрома отмены. При отмене за неделю постепенно отменить блокатор β-адренорецепторов
Аллопуринол	Уменьшение эффекта аллопуринола
Анальгетики опиоидные	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Анксиолитики	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антагонисты кальция	Возможно опасное снижение АД. Необходима коррекция доз
Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антипсихотические средства	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы
Антитромботические средства	Антагонистическое физико-химическое взаимодействие в ЖКТ

Клиническая фармакология

Баклофен	Усиление гипотензивного эффекта метилдопы. Необходим контроль АД
Барбитураты	Увеличение продолжительности действия метилдопы
Гормональные контрацептивы	Повышается гепатотоксичность гормональных контрацептивов
Гуанфацин	Возможно усиление депрессивного эффекта одного из препаратов
Изониазид	Возрастает риск поражения печени
Имипрамин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Ингибиторы МАО	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы
Йохимбин	Возможно снижение гипотензивного эффекта (антагонистическое влияние на рецепторы). Неудачная комбинация
Клозапин	Возрастает токсический эффект для ЦНС
Кортикостероиды для системного применения	Большие потери калия вызывают опасные нарушения сердечного ритма
Леводопа	Взаимное усиление эффектов (торможение декарбоксилирования). Увеличивается активность леводопы и гипертензивная активность метилдопы, уменьшается выраженность побочных эффектов. Необходимо тщательное наблюдение за больными и при необходимости уменьшение дозы леводопы. Применять с осторожностью
Лития препараты	Повышение токсичности препаратов лития. Необходимо тщательное наблюдение за больными
Миансерин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы
Норэпинефрин	Усиление гипотензивного действия метилдопы
НПВП	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы

Органические нитраты	Возможно опасное снижение АД
Препараты, содержащие калий	Снижение эффекта препаратов, содержащих калий
Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного действия метилдопы
Сердечные гликозиды	Возможно накопление сердечных гликозидов вследствие замедления их почечной экскреции в сочетании с метилдолой. Принимать во внимание и при необходимости уменьшить дозу сердечных гликозидов
Симпатомиметики	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы
Снотворные и седативные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Средства для общей анестезии	Опасность развития артериальной гипотензии. Развившаяся артериальная гипотензия может быть устранена вазопрессорными средствами, так как при лечении метилдолой чувствительность рецепторов сохранена
Трициклические антидепрессанты	Уменьшение гипотензивного действия метилдопы

2.2. Агонисты имидазолиновых рецепторов

Моксонидин (международное название — moxonidine)

Фирменное название: Synt, Physiotens.

Форма выпуска: таблетки по 0,0002, 0,0003 и 0,0004 г.

Фармакологические свойства. Моксонидин — первый представитель новой группы АГЛС, селективный агонист имидазолиновых рецепторов. История изучения моксонидина неоднозначна, первоначально препарат был представлен как специфический агонист центральных пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Однако более поздние исследования показали, что моксонидин высокоизбирательно и специфично связывается с недавно открытыми имидазолиновыми рецепторами в ЦНС. Имидазолиновые рецепторы — фактически разновидность пресинаптических α_2 -адренорецепторов, с которыми связываются преимущественно

вещества, имеющие имидазолиновое кольцо, вызывая их активацию. Селективность этих веществ, в частности моксонидина, в отношении имидазолиновых рецепторов в 200-300 раз выше, чем таковая для α_2 -адренорецепторов. Локализованы имидазолиновые рецепторы в основном в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга — области, которая считается центром периферической регуляции симпатической нервной системы, а также почках и сердце. Активация этих рецепторов моксонидином приводит к снижению концентрации НА в плазме крови, торможению прессорной активности симпатической нервной системы на периферические резистивные сосуды, что приводит к уменьшению ОПСС.

За счет прямого действия на рецепторы почек снижается АРП, что приводит к ингибированию вазопрессорной РАС с уменьшением концентрации АТ II в плазме и соответствующим снижением высвобождения альдостерона из коры надпочечников. Этим объясняется умеренный диуретический эффект моксонидина (см. подразд. 2.7).

Препарат хорошо всасывается (90 %) в ЖКТ, не подвержен “первому прохождению” через печень и поэтому обладает высокой биологической доступностью. Пик концентрации моксонидина в плазме крови достигается через 30-180 мин после приема. Моксонидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками (90 % дозы в течение 48 ч), а 1 % — с фекалиями. Препарат не накапливается при нарушении функции почек. Период полувыведения препарата составляет 2,2-2,3 ч. Метаболиты моксонидина значительно (в 10-100 раз) менее активны. Несмотря на короткий период полувыведения препарата, его разовое применение обеспечивает контроль АД в течение 24 ч.

Показания к применению. Эссенциальная или симптоматическая АГ.

Применение. Дозу при лечении моксонидином подбирают индивидуально; обычно начинают с 0,0002 г в день (лучше утром). При недостаточной эффективности дозу можно увеличить (не раньше чем через 3 недели) до 0,0004 г 1 раз в сутки. Можно принимать препарат по 0,0003 г 2 раза в сутки. Не следует превышать разовую дозу 0,0004 г и суточную дозу 0,0006 г.

Противопоказания. Синдром слабости синусного узла, синоатриальная или АВ-блокада II-III ст., брадикардия,

застойная сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильная стенокардия, тяжелые заболевания печени, ангионевротический отек в анамнезе, возраст до 16 лет, беременность и кормление грудью.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Снижение концентрации внимания, сухость во рту могут отмечаться в первые недели лечения моксонидином. Могут беспокоить головная боль, головокружение, нарушения сна, диспепсия.

О с о б ы е у к а з а н и я. Поскольку нельзя полностью исключить возможность синдрома отмены, нельзя отменять препарат внезапно.

Если необходимо прекратить комбинированное лечение с β -адреноблокаторами, первым отменяют β -адреноблокатор, затем через несколько дней моксонидин.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление седативного эффекта. Нежелательное сочетание, следует избегать употребления алкоголя и спиртосодержащих лекарственных препаратов
Анальгетики опиоидные	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антипсихотические средства	Усиление эффектов антипсихотических препаратов. Усиление гипотензивного эффекта и риск ортостатической гипотензии. Необходим контроль АД. Снижение концентрации внимания
Баклофен	Потенцирование гипотензивного действия моксонидина
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действия, более тяжелые проявления синдрома отмены. При необходимости отмены постепенно (в течение недели) отменяют β -адреноблокатор, а затем также в течение недели — моксонидин. Опасная комбинация для пациентов с брадикардией
Глюкокортикоиды	Уменьшение гипотензивного эффекта за счет задержки натрия и воды

Имипрамин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы)
Ингибиторы МАО	Возможно развитие гипертонического криза, так как моксонидин повышает чувствительность к катехоламинам, а ингибиторы МАО приводят к их накоплению. Опасная комбинация
Йохимбин	Возможно снижение гипотензивного эффекта (антагонистическое влияние на рецепторы)
Миансерин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Производные пиразолона	Уменьшение гипотензивного действия за счет снижения синтеза сосудорасширяющих простагландинов и задержки натрия и воды
Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного эффекта. Эффективная комбинация

2.3. Симпатолитики

Резерпин (международное название — reserpin)

Фирменные названия: Rusedil (0,1 % и 0,25 % раствор в ампулах по 1 мл), Serpin, Raupasil, Serpasil.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,0001 и 0,00025 г.

В настоящее время существует ряд комбинированных препаратов, содержащих резерпин:

Brinerdin (0,0001 г резерпина; 0,0005 г дигидроэргокристина мезилата; 0,005 г клопамида);

Crystepin (0,0001 г резерпина; 0,00058 г дигидроэргокристина мезилата; 0,005 г клопамида);

Sinepres (0,0001 г резерпина; 0,0006 г дигидроэрготоксина метансульфата; 0,01 г гидрохлортиазида);

Acenosin (0,0005 г дигидроэргокристина; 0,0001 г резерпина; 0,005 г клопамида);

Adelphan, Laziros, Melsidrex (0,0001 г резерпина; 0,01 г дигидролазина);

Adelphan-Esidrex, Alsidrex-H, Laziros H, Relsidrex-H (0,0001 г резерпина; 0,01 г дигидролазина; 0,01 г гидрохлортиазида);

Adelphan-Esidrex-K (0,0001 г резерпина; 0,01 г дигидролазина; 0,01 г гидрохлортиазида; 0,6 г калия хлорида);

Trirezid K (0,0001 г резерпина; 0,01 г дигидролазина сульфата; 0,01 г гидрохлортиазида; 0,35 г калия хлорида).

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Резерпин — алкалоид, который экстрагируют из раувольфии — многолетнего кустарникового растения *Rauwolfia serpentina*, произрастающего в странах Юго-Восточной Азии (Индия, Шри-Ланка и др.). Экстракт из этого растения применяли еще в древнеиндийской медицине при бессоннице, психических расстройствах и даже при укусах змей. В 1931 году было обнаружено гипотензивное действие веществ, экстрагированных из этого растения (около 50 алкалоидов), а в 1952 году резерпин был выделен в чистом виде. В настоящее время резерпин в качестве самостоятельного АГЛС используется относительно редко, но он представляет значительный интерес, так как входит в состав различных комбинированных препаратов.

Механизм действия резерпина обусловлен уменьшением симпатических влияний на сосуды и сердце за счет истощения запаса медиатора НА, возникающего вследствие нарушения проницаемости мембраны везикул в симпатических нервных волокнах для ДА. Ингибирование транспорта ДА в везикулы приводит к нарушению синтеза из него НА. Это сопровождается снижением функции адренергических нейронов. Уменьшение запасов НА отмечается уже через 1 ч и достигает максимальной величины через 18–24 ч. В связи с уменьшением симпатических влияний на исполнительные органы (сосуды, сердце) снижается АД, максимальная гипотензия при этом наблюдается на четвертые—шестые сутки. После отмены резерпина гипотензивный эффект наблюдается в течение 2–4 недель, что связано с длительностью процесса восполнения запаса медиатора. Вероятно, в антигипертензивном эффекте резерпина также имеет значение истощение запаса НА в ЦНС. Следует отметить, что резерпин истощает запасы не только НА в адренергических нейронах, но также ДА и серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) в соответствующих

нейронах. По крайней мере, истощением запасов катехоламинов, в частности ДА, в ткани мозга можно объяснить развитие депрессии и паркинсонизма при применении резерпина. Считают, что препарат оказывает влияние на поведение вследствие высвобождения свободного 5-НТ в течение некоторого времени. Резерпин обладает центральным антипсихотическим действием, подобно фенотиазинам, однако его эффективность значительно ниже, чем у аминазина. В отличие от аминазина не проявляет адрено-блокирующих свойств.

Основным фармакологическим эффектом резерпина, используемым в клинической практике, является его антигипертензивное действие, которое развивается в результате снижения ОПСС. Довольно часто при применении резерпина отмечается брадикардия, приводящая к уменьшению МОС. Понижение АД сопровождается снижением тонуса мозговых сосудов. Ортостатическая гипотензия при применении резерпина выражена слабо. Необходимо учитывать, что при длительном применении резерпина компенсаторно повышается чувствительность адренорецепторов (следствие длительного подавления высвобождения медиатора) к гипертензивным эффектам экзогенных симпатомиметиков.

Эффективность препарата должна оцениваться с учетом того, что максимальный эффект развивается в течение 4-6, иногда 10 дней. Основными критериями эффективности резерпина являются снижение сАД и дАД, а также уменьшение ЧСС.

Резерпин хорошо абсорбируется из ЖКТ (около 40 % введенной дозы). Период полувыведения колеблется в широких пределах (46-168 ч). Элиминация резерпина осуществляется за счет биотрансформации в печени. Основные метаболиты (метилрезерпат и триметобензойная кислота) медленно выводятся из организма с мочой и калом. Этот процесс может замедляться при почечной недостаточности.

Показания к применению. Предпочтительно назначать резерпин при таких клинико-патогенетических вариантах ГБ, которые сопровождаются увеличением МОС, повышением ОПСС и тахикардией (гиперкинетический и вазоконстрикторный).

Применение. При легких формах ГБ резерпин назначают в небольших дозах (0,00005-0,0001 г 2-3 раза в день после

еды), но при среднетяжелых формах дозу необходимо увеличивать. При достижении терапевтического эффекта дозу препарата постепенно уменьшают до определения эффективной поддерживающей дозы, которая рассчитана на длительный прием. Поддерживающая суточная доза резерпина обычно составляет 0,00005-0,0001 г, в редких случаях она превышает 0,0001 г. Поддерживающая доза препарата не должна превышать 0,0005 г, так как возможно развитие депрессии. Высшая разовая доза резерпина составляет 0,002 г, а высшая суточная — 0,01 г. Суточная доза для детей составляет 0,000005-0,00002 г на килограмм массы тела; в возрасте 6-12 лет назначают по 0,0001 г 2-3 раза в день, детям старше 12 лет в дозе 0,0001 г 3-4 раза в день.

Противопоказания. Гиперацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, брадикардия, бронхиальная астма (развитию бронхоспазма способствует уменьшение симпатических влияний на мышцы бронхов). Резерпин противопоказан новорожденным и грудным детям.

Побочные эффекты. Психотропное действие препарата может проявляться даже при приеме небольших доз (0,25 мг в день). Возможно развитие депрессии со склонностью к суициду, провоцирование эпилептических судорог. При развитии подобных осложнений препарат необходимо сразу отменять, нельзя назначать резерпин больным, в анамнезе которых отмечались эпизоды депрессии. Менее выраженные психотропные эффекты резерпина проявляются снижением умственной работоспособности, настроения, сонливостью. Высокие дозы резерпина могут приводить к развитию экстрапирамидных нарушений (паркинсонизм), что связано с истощением запаса ДА в экстрапирамидной системе мозга. Применение резерпина приводит к задержке Na^+ в организме, что способствует увеличению количества внеклеточной жидкости. За счет уменьшения симпатических влияний, резерпин косвенно вызывает “заложенность” носа, а также усиление моторной и секреторной функции желудка и кишечника, что может сопровождаться болями в животе и диареей (иногда развиваются запоры). Усиление высвобождения ацетилхолина и гистамина, вызываемое резерпином, может обострять язвенную болезнь, индуцировать язвенное кровотечение. Следует отметить, что ulcerогенное действие резерпина в небольших дозах внутрь наблюдается реже, чем при парентеральном введении. С

усилением высвобождения гистамина связывают вызываемое резерпином набухание слизистой оболочки носа, затруднение носового дыхания. Малоизученными являются нарушения со стороны эндокринной системы, вызываемые резерпином. Тем не менее известно, что препарат вызывает угнетение высвобождения тироксина, гонадотропина, эстрогенов и АКТГ (в том числе высвобождение АКТГ, вызываемое стрессом), увеличивает высвобождение пролактина. Вероятно, развитие импотенции у некоторых мужчин при длительном применении резерпина связано с ингибированием высвобождения гонадотропина. Предполагалось, что усиление высвобождения пролактина должно способствовать наличию канцерогенного действия резерпина, что, однако, не нашло подтверждения.

О с о б ы е у к а з а н и я. Необходимо помнить, что после отмены резерпина его действие сохраняется до 10-14 дней, а иногда и более. Это связано с тем, что на восстановление запасов медиатора, в частности НА, требуется длительное время (около 2 недель). В связи с этим при уменьшении дозы препарата учет действия этой дозы должен осуществляться с поправкой на действие предыдущей.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Адреномиметики прямого действия	Резкое (непропорциональное дозе) усиление прессорного действия адреномиметиков
Алкоголь	Усиление эффектов алкоголя
Аллопуринол	Уменьшение эффекта аллопуринола
α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия резерпина, риск развития ортостатической гипотензии
Анальгетики ненаркотические	Усиление гипотензивного и седативного действия резерпина
Анальгетики наркотические	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного действия резерпина
Антигистаминные средства	Усиление антигистаминного эффекта. Усиление седативного эффекта резерпина

Клиническая фармакология антигипертензивных
лекарственных средств

Антидепрессанты	Усиление эффектов антидепрессантов. Возможно опасное снижение АД. Следует избегать сочетания. Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антипсихотические средства	Усиление гипотензивного эффекта и риск ортостатической гипотензии. Контроль АД. Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антитромботические средства, антагонисты витамина	Непредсказуемое повышение или снижение антикоагулянтного эффекта
Баклофен	Усиление гипотензивного эффекта. Необходим контроль АД, коррекция дозы гипотензивного препарата
β -адреноблокаторы	Усиление эффектов β -адреноблокаторов: гипотензивного, отрицательного хроно-, ино- и дромотропного действия, более тяжелые проявления синдрома отмены. Опасная комбинация для лиц с брадикардией, нарушениями проводимости и сократимости. Усиление гипотензивного действия резерпина
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия резерпина
Ингибиторы MAO	Усиление эффектов ингибиторов MAO. Возможность развития гипертонического криза, психомоторного возбуждения, судорог из-за повышения чувствительности к катехоламинам. Уменьшение угнетающего действия резерпина на ЦНС за счет восстановления баланса серотонина и дофамина в тканях мозга. Опасная комбинация. Ингибиторы MAO назначают только после отмены резерпина
Йохимбин	Возможно снижение гипотензивного эффекта (антагонистическое влияние на рецепторы). Неудачная комбинация
Клонидин, метилдопа	Усиление гипотензивного и седативного (риск развития депрессии) действия резерпина; большая вероятность развития паркинсонизма
Кортикостероиды для системного применения	Большие потери калия вызывают опасные нарушения сердечного ритма. Уменьшение гипотензивного эффекта за счет задержки калия и воды

Местноанестезирующие средства	Уменьшение гипотензивного действия резерпина
Миансерин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Миорелаксанты	Потенцирование эффектов обоих препаратов. Необходима коррекция дозы
М-холиноблокаторы	Ослабление действия М-холиноблокаторов
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Возможно развитие гипертонического криза и/или резкого психомоторного возбуждения
Норэпинефрин	Потенцируются эффекты обоих препаратов. Необходима коррекция дозы
Органические нитраты	Возможно опасное снижение АД
Препараты, содержащие калий	Снижение эффектов препаратов, содержащих калий
Противопаркинсонические средства	Снижение эффективности противопаркинсонических средств
Противоэпилептические средства	Ослабление противосудорожного действия противоэпилептических средств
Психотропные средства	Возможно резкое угнетение ЦНС
Салуретические диуретики	Усиление гипотензивного действия резерпина
Сердечные гликозиды	Увеличение вероятности развития аритмии, вызванной сердечными гликозидами, вследствие повышения чувствительности миокарда к катехоламинам. Развитие резкой брадикардии, АВ-блокады
Средства для общей анестезии	Потенцирование эффектов обоих препаратов. Необходима коррекция дозы
Трициклические антидепрессанты	Уменьшение гипотензивного и седативного действия резерпина

Гуанетидина сульфат (международное название — guanethidini sulfas)

Фирменные названия: Octadinum, Isobarin, Ipoguanin, Sanotensin, Pressedin.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

Фармакологические свойства. Гуанетидина сульфат больше известен под названием октадин. Октадин синтези-

рован в 1961 году (Maxwell, Mull et Plummer). Октадин, как и резерпин, является симпатолитиком, но отличается от последнего механизмом действия. Из синаптической щели октадин переносится транслоказой НА, которая расположена на пресинаптической мембране адренергических синапсов и предназначена для транспорта (возврата) НА из синаптической щели в пресинапс (варикозное утолщение адренергических аксонов).

Таким образом, занимая транспортную систему, октадин ухудшает обратный захват НА, который разрушается КОМТ, ферментом, локализованным на мембранах клеток исполнительных органов. Накапливаясь в пресинапсе, октадин вытесняет НА из везикулярных и вневезикулярных депо. При этом НА частично разрушается MAO — ферментом, находящимся в аксонах адренергических нейронов. Часть вытесненного НА высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует с адренорецепторами клеток исполнительных органов, в частности сосудов артериального бассейна, вызывая вазоконстрикцию. Этим объясняется возможная (через 2-3 ч после приема) кратковременная адреномиметическая начальная фаза действия октадина. Но в конечном итоге запасы медиатора истощаются (истощение запасов НА также является конечным результатом действия резерпина), вследствие чего происходит ослабление (или прекращение) передачи импульсов в адренергических синапсах, т.е. развивается симпатоплегия или фармакологическая симпатэктомия. Так же, как и при длительном применении резерпина, длительное применение октадина способствует компенсаторному повышению чувствительности адренорецепторов к гипертензивным эффектам экзогенных симпатомиметиков, в связи с чем введение последних может способствовать резкому и даже опасному повышению АД. В нейромышечных синапсах октадин проявляет свойства блокатора постсинаптических рецепторов, чем объясняется развитие мышечной слабости у некоторых больных при его применении.

Октадин плохо растворим в липидах, поэтому он не проникает через гематоэнцефалический барьер, и почти не оказывает центрального действия. Основной эффект октадина, используемый в клинической практике (антигипертензивный), обусловлен уменьшением симпатических влияний на сосуды и сердце. Это приводит к вазодилатации и снижению ОПСС, а также умень-

шению частоты и силы сердечных сокращений, что способствует уменьшению МОС. Вследствие снижения тонуса почечных артерий, уменьшения кровотока в почках увеличивается высвобождение ренина ЮГА почек, что способствует задержке Na^+ и воды в организме. При длительном применении октадина задержка Na^+ и воды может быть значительной, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и возврату МОС к исходному уровню.

Для фармакокинетики октадина характерна вариабельность показателей биодоступности (3-50 %). Из ЖКТ октадин всасывается неполностью (50-80 % введенной дозы). Выводится препарат из организма медленно, в основном с мочой, 20 % экскретируется в течение 24 ч и около 40 % — за 72 ч. Период полувыведения октадина — 5 дней. Основные метаболиты октадина (2-(6-карбоксихексиламино)-этилгуанетидин и гуанетидин-О-оксид) обладают собственной гипотезивной активностью, но в 30 раз меньшей, чем октадин. Для достижения постоянной концентрации препарата требуется около 15 суток. Препарат постепенно накапливается в организме. Процесс накопления октадина в нервных окончаниях длительный, поэтому гипотензивный эффект, как правило, развивается через 48-72 ч. Истощение же запасов НА при приеме октадина приводит к тому, что действие препарата после его отмены сохраняется 1-2 недели.

Показания к применению. Октадин предпочтительно назначать при таких клинико-патогенетических вариантах ГБ, которые сопровождаются увеличением сердечного выброса (гиперкинетический, вазоконстрикторный).

Применение. Лечение октадином следует начинать с назначения небольших доз (0,0125 г, т.е. 1/2 таблетки) в день, постепенно повышая дозу (еженедельно на 0,0125 г) до 0,05 г (2 таблетки) в день. В очень тяжелых случаях суточную дозу увеличивают до 0,06-0,075 г. При достижении намеченного уровня АД подбирают поддерживающую дозу, рассчитанную на длительный прием. Лицам пожилого и старческого возраста назначение октадина начинают с 1/4 таблетки (0,00625 г), постепенно увеличивая дозу на 1/4 таблетки еженедельно. При этом суточная доза не должна превышать 0,025-0,05 г, поскольку велика вероятность развития тяжелой ортостатической гипотонии. Суточная доза для детей отличается крайней вариабельностью (от 0,2 до 3 мг/кг) и подбирается в стационаре индивидуально.

Противопоказания. Октадин противопоказан при феохромоцитоме, так как повышает чувствительность адренорецепторов к эндогенным (и экзогенным) катехоламинам, усиливая их прессорное действие и, кроме того, способствует высвобождению адреналина и НА из опухоли; также противопоказан при острых нарушениях мозгового кровообращения, выраженной недостаточности функции почек.

Побочные эффекты. Возможным осложнением являются ортостатические реакции. Ортостатический коллапс в этом случае является результатом понижения тонуса вен, депонированием крови в венозном русле и уменьшением венозного возврата, что приводит к уменьшению сердечного выброса, т.е. МОС. Постуральная гипотензия и гипотензия, развивающаяся в ответ на физическую нагрузку, возникают, как правило, при приеме доз препарата, превышающих 0,025–0,05 г. Постуральная гипотензия, вызываемая октадином, чаще проявляется по утрам. Меньшие дозы октадина либо не вызывают ортостатической гипотензии, либо она бывает не резко выраженной. Октадин вызывает усиление перистальтики кишечника и диарею, что является следствием угнетения симпатических влияний на ЖКТ. Препарат вызывает “заложенность” носа, возможны фотофобия, спазм аккомодации, боль в околоушной слюнной железе, тошнота и рвота.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Адреномиметики непрямого действия	Понижение чувствительности к адреномиметикам непрямого действия (отсутствие их гипертензивного действия)
Адреномиметики прямого действия	Повышение чувствительности к адреномиметикам прямого действия (резко выраженное их гипертензивное действие); высокая вероятность развития аритмий
Анальгетики наркотические	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Анксиолитики	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания

Антипсихотические средства	Усиление гипотензивного эффекта и риск ортостатической гипотензии. Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Баклофен	Усиление гипотензивного эффекта. Необходим контроль АД, коррекция дозы гипотензивного препарата
Барбитураты	Потенцирование гипотензивного действия октадина
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия октадина; усиление кардиодепрессивного действия β -адреноблокаторов
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия октадина; возможность развития ортостатической гипотензии
Галоперидол	Уменьшение гипотензивного эффекта (угнетается вход гуанетидина в симпатические нервные окончания). Нежелательная комбинация
Глюкокортикоиды	Уменьшение гипотензивного эффекта за счет задержки натрия и воды
Имипрамин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Ингибиторы MAO	Уменьшение гипотензивного действия октадина. Возможно развитие гипертонического криза. Нецелесообразная комбинация. После отмены ингибиторов MAO необходим двухнедельный перерыв
Йохимбин	Возможно снижение гипотензивного эффекта (антагонистическое влияние на рецепторы). Неудачная комбинация
Курареподобные миорелаксанты	Потенцирование миорелаксирующего действия
Миансерин	Уменьшение гипотензивного эффекта (антагонизм во влиянии на адренергические рецепторы). Неудачная комбинация
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания. Уменьшение гипотензивного эффекта (угнетение проникновения гуанетидина в симпатические нервные окончания). Нецелесообразная комбинация

Производные пиразолона	Уменьшение гипотензивного действия за счет снижения синтеза сосудорасширяющих простагландинов и задержки натрия и воды
Производные фенилэтиламина	Исчезает гипотензивный эффект (октадин вытесняется из симпатических нервных окончаний). Нежелательная комбинация
Производные фенотиазина	Уменьшение гипотензивного действия октадина за счет угнетения проникновения последнего в нервные окончания. Нежелательная комбинация
Салуретические диуретики	Усиление гипотензивного действия октадина
Снотворные и седативные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение концентрации внимания
Трициклические антидепрессанты	Уменьшение гипотензивного действия октадина
Эпинефрин	Значительно повышается АД, усиливается аритмогенное действие катехоламинов. Нежелательная комбинация
Эфедрин	Исчезает гипотензивный эффект (октадин вытесняется из симпатических нервных окончаний). Нежелательная комбинация

2.4. α_1 -адреноблокаторы

Празозин (международное название — prazosin)

Фирменные названия: Adversuten, Minipress, Novo-Prazin, Polpressin, Prazosibene, Pratsiol.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г; 0,002 и 0,005 г.

Фармакологические свойства. Празозин — селективный блокатор постсинаптических α_1 -адренергических рецепторов, расположенных на гладких мышцах артериол и венул. В результате этой блокады устраняется влияние симпатической нервной системы на резистивные и емкостные сосуды, что приводит к уменьшению их тонуса. Венодилатирующее действие празозина выражено более отчетливо, чем артериолодилатирующее. Тонус периферических венозных сосудов снижается на 60-70 %, а регионарное сосудистое сопротивление — на 35-45 %.

Снижение тонуса периферических венозных сосудов способствует увеличению их емкости, что приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и кровенаполнения легочных сосудов, а также диастолического наполнения левого желудочка. В результате снижается преднагрузка сердца. Снижение же тонуса артериол приводит к уменьшению ОПСС, т.е. уменьшению постнагрузки сердца. Празозин обычно не вызывает изменений ЧСС.

Важным моментом в механизме действия празозина является его способность угнетать активность ФДЭ. Это способствует накоплению цАМФ в гладких мышцах сосудов, следствием чего является их расслабление. Ингибирование активности ФДЭ также приводит к накоплению цГМФ в холинергических структурах, что определяет усиление парасимпатических влияний на сердце. Этим отчасти объясняется отсутствие тахикардии при применении празозина. Препарат не изменяет активности ренина плазмы крови. Тем не менее длительный прием празозина может приводить к задержке Na^+ , а следовательно, и воды в организме. К позитивным моментам длительного применения празозина относится его способность снижать концентрацию атерогенных липидов (уменьшение соотношения апо-В/апо-АI).

После приема препарата внутрь гипотензивный эффект развивается в течение 2 ч, достигая максимума через 3-4 ч, длится до 10 ч. При концентрации препарата в плазме крови в интервале 5-20 нг/мл систолическое и диастолическое артериальное давление снижается на 10-30 мм рт.ст. Полный терапевтический эффект проявляется через 4-6 недель после начала приема. После отмены празозина гипотензивный эффект отмечается в течение нескольких недель.

Для фармакокинетики празозина характерна быстрая абсорбция в тонком кишечнике, которая может варьировать от времени приема пищи и индивидуальных особенностей. Биодоступность составляет 50-60 % в связи с пресистемной элиминацией. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч после приема. Период полувыведения — 2,5 ч, но при наличии ХПН может увеличиваться до 6,4 ч. Метаболизируется в печени, причем метаболиты празозина (6-о-деметилпразозин и 7-о-деметилпразозин) обладают гипотензивной активностью. С мочой выводится 6-13 % введенной дозы (метаболиты в виде глюкуронидов).

Показания к применению. Наиболее рациональным назначением празозина надо считать при гиперкинетическом и вазоконстрикторном вариантах ГБ.

Применение. Начинать назначение препарата следует с 0,0005 г (*первый прием на ночь!*) 2-3 раза в сутки, при недостаточной выраженности гипотензивного эффекта и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,001 г 2-3 раза в сутки. Обычно суточная доза составляет 0,004-0,006 г, а максимальная суточная доза не должна превышать 0,02 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, эмболия легочной артерии, заболевания перикарда, сердечная недостаточность при стенозе аорты и митрального клапана, период беременности, лактации, возраст до 12 лет.

Побочные эффекты. Наиболее существенным побочным эффектом при приеме празозина, имеющем место в 10 % случаев, является так называемый “first-dose-effect” (“эффект первой дозы”). Этот феномен наблюдается в первые дни приема препарата (или при быстром наращивании дозы) и характеризуется головокружением, головной болью, иногда потерей сознания. При дальнейшем приеме празозин, как правило, не проявляет способности вызывать ортостатический коллапс. Предпочтительно не превышать первую дозу препарата выше 0,0005 г. К побочным эффектам празозина относятся бессонница, слабость, быстрая утомляемость, тошнота, “заложенность” носа, сухость во рту, диарея, беспокойство, депрессия, повышение аппетита, кожная сыпь (подобная узловатой эритеме), учащенное мочеиспускание. К редким побочным эффектам относятся галлюцинации, миалгия, нарушение половой функции у мужчин. При длительном приеме возможны отеки нижних конечностей, увеличение массы тела, обусловленные задержкой жидкости в организме. Отмечаются случаи учащения приступов стенокардии, что, видимо, связано с уменьшением коронарной перфузии в ответ на снижение АД.

Особые указания. При назначении первой дозы (0,0005 г) необходимо проводить систематический контроль АД и ЧСС в положении больного лежа и стоя. Для профилактики феномена “первой дозы” начало приема препарата необходимо проводить перед сном (в постели).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Адреномиметики	Антагонизм, ослабление гипотензивного действия празозина
Аллопуринол	Снижение эффекта аллопуринола
Амфотерицин В	Возможно развитие гиперкалиемии
Анальгетики наркотические	Слабость и обмороки при вставании с постели или стула
Ангиотензинамид	Усиление гипотензивного действия
Антагонисты кальция (нифедипин)	Резкое усиление гипотензивного действия празозина, опасность развития коллапса
Антидиабетические средства	Повышение сахара в крови
Антихолинэстеразные средства	Опасность выраженного снижения АД
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия празозина. Целесообразная комбинация
Диуретики (тиазидные)	Усиление гипотензивного действия празозина
Кортикостероиды для системного применения	Большие потери калия приводят к опасным нарушениям сердечного ритма
НПВП	Снижение гипотензивного действия празозина
Органические нитраты	Возможно опасное снижение АД
Миотропные спазмолитики	Потенцирование гипотензивного эффекта. Необходим контроль АД
Препараты лития	Усиление эффекта препаратов лития
Препараты, содержащие калий	Снижение эффекта препаратов, содержащих калий
Производные фенилэтиламина	Снижение гипотензивного действия празозина
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия празозина
Средства для общей анестезии	Возможно усиление гипотензивного действия. Необходим контроль АД
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия празозина

Доксазозин (международное название — doxazosin)

Фирменное название: Cardura, Cardura XL, Tonocardin.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,001 г; 0,002 г; 0,004 и 0,008 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Доксазозин — селективный конкурентный блокатор постсинаптических α_1 -адренорецепторов артериол. Его гипотензивный эффект в основном обусловлен снижением общего периферического сопротивления сосудов. После однократного приема препарата максимальное снижение АД наблюдается через 2-6 ч; гипотензивный эффект при этом сохраняется в течение 24 ч. Доксазозин снижает концентрацию атерогенных липидов. Наблюдается рост коэффициента ЛПВП/общий холестерин, снижение суммарного уровня триглицеридов и холестерина. Такое благоприятное влияние на липидный обмен, а также гипотензивный эффект препарата способствуют уменьшению риска развития ИБС. При длительном лечении доксазозином наблюдается регрессия гипертрофии левого желудочка, подавление агрегации тромбоцитов и повышение содержания в тканях активатора плазминогена.

Доксазозин хорошо абсорбируется из ЖКТ; время достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке крови — 2 ч. Биодоступность составляет порядка 65 %. Связывание с белками крови — около 98 %. Метаболизм доксазозина осуществляется в печени путем о-деметилирования и гидроксилирования. Период полувыведения препарата составляет около 22 ч, что позволяет использовать доксазозин 1 раз в сутки. Препарат выводится в основном с калом преимущественно в виде метаболитов и лишь 5 % — в неизменном виде.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Эссенциальная или симптоматическая артериальная гипертензия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (как при сопутствующей АГ, так и при нормальном АД).

П р и м е н е н и е. Назначение препарата начинают с 0,001 г в сутки. В дальнейшем, при недостаточной эффективности, в течение 1-2 недель доза может быть увеличена до 0,002 г в сутки. При недостаточной выраженности гипотензивного эффекта возможно дальнейшее увеличение дозы доксазозина до 0,004 г, 0,008 или 0,016 г в сутки. Увеличение дозы должно осуществляться постепенно, в течение последующих 1-2 недель. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 0,016 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к доксазозину, другим производным хиназолона.

Побочные эффекты. Из побочных эффектов, возникающих при применении доксазозина, необходимо отметить возможное развитие ортостатической гипотонии, головокружение, иногда — обморок. Ортостатическая гипотония в начале лечения доксазозином аналогична таковой при применении других селективных блокаторов постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Реже возникают тахикардия, головная боль, слабость, астения. При длительном применении препарата возможно возникновение отеков, связанных с задержкой Na^+ и воды в организме.

Особенности применения. В начале курса лечения желательно воздержаться от всех потенциально опасных видов деятельности, в частности от управления транспортными средствами и механизмами.

Безопасность применения доксазозина в период беременности и лактации не установлена. Данных о применении препарата у детей не имеется.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α - и β -адреномиметики	Снижение гипотензивного действия доксазозина
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия, увеличение риска ортостатической гипотензии. Необходимо тщательное наблюдение за больными, особенно в первые дни комбинации с антагонистами кальция
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия, устранение рефлекторной тахикардии, увеличение опасности развития эффекта первой дозы. Целесообразная комбинация; показан контроль АД, при необходимости снижение дозы, особенно в начале лечения
НПВП	Снижение гипотензивного действия доксазозина
Производные фенилэтиламина	Снижение гипотензивного действия доксазозина
Средства для общей анестезии	Возможно усиление гипотензивного действия. Необходим контроль АД
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия доксазозина

Пирроксан (международное название — *pirroxan*)

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,015 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Оказывает периферическое и центральное α_1 - и α_2 -адреноблокирующее действие. Понижая тонус гладких мышц сосудов, снижает ОПСС. Уменьшает тонус структур мозга, регулирующих активность симпатoadреналовой системы. В результате этого снижается АД.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Артериальная гипертензия, купирование гипертонического и диэнцефального кризов, зудящие дерматозы, воздушная болезнь, морфинная абстиненция.

П р и м е н е н и е. Для профилактики воздушной (морской) болезни по 1 таблетке за 30-40 мин до путешествия. Для лечения АГ применяют по 0,015-0,03 г 2-3 раза в день. Детям назначают 2-3 раза в день: в возрасте 0,5-1 мес. — 0,003-0,004 г; 1-2 лет — 0,007-0,01 г; 3-4 лет — 0,01 г; 5-7 лет — 0,015 г; 8-14 лет — 0,015-0,02.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Тяжелые формы атеросклероза, тяжелая форма ИБС, нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность, возраст до 6 мес.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможно выраженное снижение АД, брадикардия, усиление ишемических болей у больных стенокардией.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антигистаминные средства	Потенцирование действия антигистаминных препаратов
Антипсихотические средства	Усиление действия пирроксана
М-холиноблокаторы	Потенцирование действия М-холиноблокаторов
Новокаинамид	Снижается ударный объем сердца
Производные бутирофенона, тиоксантена и фенотиазина	Усиление действие пирроксана

Бутироксан (международное название — butyroxan)

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; 1% раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Бутироксан — блокатор центральных и периферических α_1 -адренорецепторов. Препарат также оказывает центральное Н-холинолитическое действие. Снижение АД осуществляется преимущественно за счет уменьшения ОПСС.

Показания к применению. Симптоматическая и эссенциальная АГ.

Применение. Назначают бутироксан по 1-3 таблетки 2-4 раза в сутки. Подкожно или внутримышечно по 1-2 мл 1-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,15 г.

Противопоказания. Сердечная недостаточность, алкоголизм.

Побочные эффекты. Возможно развитие коллапса, брадикардии.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α -адреномиметики	Взаимное ослабление эффектов. Нецелесообразная комбинация
Антигистаминные средства	Взаимное усиление эффектов
Бендазол	Потенцирование гипотензивного действия. Необходим контроль АД
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия, устранение рефлекторной тахикардии. Целесообразная комбинация; показан контроль АД, при необходимости снижение дозы, особенно в начале лечения
Гуанетидин	Потенцирование гипотензивного действия. Необходим контроль АД
Ингибиторы АПФ	Взаимное ослабление эффектов. Нецелесообразная комбинация
М-холиноблокаторы	Усиление действия М-холиноблокаторов и бутироксана
Папаверина гидрохлорид	Потенцирование гипотензивного действия. Необходим контроль АД

Фентоламин (международное название — phentolamine)

Фирменные названия: Regetine, Dibasin, Rogatin.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; 1% и 0,5% раствор в ампулах по 1 и 5 мл.

Фармакологические свойства. Фентоламин — неселективный блокатор α -адренергических рецепторов. Блокирует как постсинаптические α_1 -адренорецепторы, так и пресинаптические α_2 -адренорецепторы. В результате блокады α_1 -адренорецепторов артериол и венул фентоламин снижает ОПСС и вызывает возрастание венозной емкости, снижение давления в малом круге кровообращения и давление наполнения левого желудочка. Фентоламин вызывает увеличение сердечного выброса, что связано с блокадой пресинаптических α_2 -адренорецепторов. В результате этой блокады увеличивается высвобождение медиатора НА из пресинаптических окончаний адренергических нейронов, что ведет к привыканию, т.е. снижению эффективности препарата и необходимости увеличения его дозы. Увеличение высвобождения НА определяет усиление симпатических влияний на β_1 -адренорецепторы сердца и предрасполагает к возникновению аритмий. Блокадой α_2 -адренорецепторов холинергических нейронов и увеличением высвобождения медиатора ацетилхолина обусловлены парасимпатомиметические эффекты фентоламина: саливация, усиление перистальтики и диарея. Фентоламин проявляет также гистаминоподобные эффекты: стимулирует секрецию желудочного сока, расширяет капилляры и увеличивает их проницаемость. При острой сердечной недостаточности, особенно при инфаркте миокарда, препарат оказывает не только благоприятный гемодинамический эффект, но и улучшает метаболизм миокарда за счет стимуляции секреции инсулина.

Для фентоламина характерна плохая абсорбция из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет порядка 20 %. С мочой выводится в неизменном виде около 10 % введенной дозы препарата.

Показания к применению. Лечение острой и хронической сердечной недостаточности, купирование гипертонических кризов при феохромоцитоме; нарушения периферического кровообращения (болезнь Рейно, облитерирующий эндоартериит, атеросклероз сосудов конечностей). У детей с пороками сердца: недостаточностью митрального и аортального клапанов,

дефектом межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярной коммуникацией, а также при хронических неспецифических миокардитах.

П р и м е н е н и е. При острой сердечной недостаточности фентоламин вводят внутривенно капельно со скоростью 0,0001-0,002 г в минуту в дозе 0,005-0,06 г на 5 % глюкозе. При артериальной гипертонии скорость введения в первую минуту может быть повышена до 0,005 г в минуту. Обычно хороший эффект оказывает начальное введение 0,01 г фентоламина в течение 30 мин. В зависимости от реакции больного лечение можно продолжать непрерывно в течение нескольких часов или повторять его с определенными интервалами. Систолическое АД при этом не должно опускаться ниже 80 мм рт.ст. При нарушениях периферического кровообращения назначают по 1-2 таблетки 3 раза в сутки до еды; в тяжелых случаях по 0,005-0,01 г внутривенно или внутримышечно 1-2 раза в сутки.

Средняя суточная доза фентоламина для детей составляет 0,002-0,003 г на килограмм массы тела (внутри после еды). Дозу назначают в 3-5 приемов, курс лечения 3-4 недели и более.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Тяжелые органические изменения сердца и сосудов.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Тахикардия, возможны также головокружение, покраснение и зуд кожи, набухание слизистой оболочки носа, иногда тошнота и рвота, понос. Эти явления проходят при уменьшении дозы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α-адреномиметики	Взаимное ослабление эффектов. Нецелесообразная комбинация
Ангиотензинамид	Взаимное ослабление эффектов. Нецелесообразная комбинация
Бендазол	Потенцирование гипотензивного действия
β-адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия, устранение рефлекторной тахикардии. Целесообразная комбинация
Гуанетидин	Потенцирование гипотензивного действия
Миотропные спазмолитики	Потенцирование гипотензивного действия

2.5. β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы находят свое применение в клинической практике как антигипертензивные, антиангинальные и противоритмические лекарственные средства. Здесь рассмотрены только те эффекты и механизмы действия β -адреноблокаторов, которые имеют отношение к их антигипертензивному действию.

Как правило, в органах представлены оба типа β -адренорецепторов (β_1 и β_2) с преимущественным преобладанием одного из них. Возбуждение β -адренорецепторов медиатором (или адреномиметиком) сопровождается стимуляцией фермента АЦ, которая способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и активации цАМФ-зависимых протеинкиназ. В результате этого усиливается сократительная способность миокарда (β_1 -эффект), расширяются сосуды скелетных мышц, расширяются бронхи, подавляются ритмические сокращения беременной матки (β_2 -эффекты) и др.

Вещества, способные оккупировать β -адренорецепторы (β -адреноблокаторы), делают невозможным взаимодействие НА с этими рецепторами. В результате этого устраняется влияние на мембранную аденилатциклазу и задерживается образование цАМФ. ЛС, блокирующие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы (неселективные β -адреноблокаторы) способны устранять эффекты эндогенных катехоламинов, вызываемые их влиянием на оба типа β -адренорецепторов.

Препараты, способные блокировать только β_1 -адренорецепторы, называются **кардиоселективными (селективными β_1 -адреноблокаторами)**.

Они устраняют преимущественно влияние симпатомиметиков, оказываемое на сердце. Влияние этих лекарственных средств на β_2 -адренорецепторы в терапевтических дозах практически не наблюдается, но может отмечаться при увеличении дозы препарата. С клинико-фармакологической точки зрения также большое значение имеет характеристика β -адреноблокаторов как веществ, обладающих или не обладающих внутренней симпатомиметической активностью. Под внутренней симпатомиметической активностью β -адреноблокаторов понимается их способность не только блокировать, но и активировать β -адренорецепторы (частичный агонизм). Внутренняя симпатомиметическая

активность β -адреноблокаторов значительно уступает адреномиметическому действию эндогенного медиатора НА. В то же время, благодаря этой активности, некоторые β -адреноблокаторы не проявляют выраженного кардиодепрессивного действия, обладают меньшей способностью вызывать бронхоспазм и брадикардию. Это имеет существенное значение при использовании названных средств у больных с нарушениями сократительной функции миокарда и бронхообструктивными заболеваниями.

Механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов неоднозначен. Лекарственные вещества этой группы, не имеющие собственной симпатомиметической активности, уменьшают ЧСС (на 10-30 %), а также сократимость миокарда. В результате этого уменьшается сердечный выброс. Вероятно, уменьшение сердечного выброса не является единственным механизмом, обеспечивающим β -адреноблокаторам антигипертензивное действие. Снижение АД при применении пропранолола развивается намного позже, чем уменьшение сердечного выброса. В то же время β -адреноблокаторы, не обладающие кардиодепрессивным действием (пиндолол, окспренолол, ацебутолол), сердечный выброс практически не уменьшают.

В начальный период применения β -адреноблокаторов ОПСС повышается за счет вазоконстрикции, обусловленной подавлением вазодилатации, реализуемой через β -адренорецепторы. Через неоккупированные α -адренорецепторы эндогенные катехоламины реализуют свое сосудосуживающее действие. Кроме того, β -адреноблокаторы увеличивают высвобождение катехоламинов надпочечниками, что объясняет возникающее в начальный период их применения повышение ОПСС. Уменьшение ОПСС при использовании β -адреноблокаторов развивается после их длительного применения. Считают, что снижение ОПСС связано с возбуждением компенсаторных ауторегулирующих механизмов в ответ на уменьшение сердечного выброса. Антирениновое действие β -адреноблокаторов также, видимо, не является определяющим в их гипотензивном эффекте. Отмечено, что возникающее в ответ на применение β -адреноблокаторов снижение активности ренина плазмы крови не всегда сопровождается гипотензивным эффектом. Не обнаружено корреляции между снижением АД и изменением АРП. В ряде случаев, в частности, на фоне предшествующей терапии диуретиками, отмечено повышение активности

ренина плазмы. Считается также, что антигипертензивная активность β -адреноблокаторов частично обусловлена уменьшением высвобождения ренина из ЮГА почек, в том числе высвобождения, стимулируемого β -адренергическими агонистами (адреналином и др.) или индуцируемого путем истощения запасов Na^+ в организме (при приеме диуретиков).

Следовательно, механизм антигипертензивного действия β -адреноблокаторов остается неясным. Вероятно, этот механизм включает в себя в той или иной степени ряд перечисленных факторов, а также еще неизвестные в настоящее время аспекты действия β -адреноблокаторов. При применении неселективных β -адреноблокаторов антигипертензивное действие возникает через некоторое время (1,5-2 недели), что характеризуется снижением САД. В дальнейшем, при длительном приеме препаратов, через 6-8 недель развивается отдаленный гипотензивный эффект, характеризуемый также снижением ДАД. Вероятно, этот механизм обусловлен усиленным высвобождением ПГ E_2 из стенок сосудов, одним из свойств которого является вазодилатация, обусловленная подавлением чувствительности α_1 -адренорецепторов; снижением активности ренина плазмы крови и за счет этого — уменьшением прессорных эффектов АПГ; уменьшением активности СНС, следовательно, снижением ОПСС. Таким образом, окончательная оценка антигипертензивной эффективности назначенных больному β -адреноблокаторов, т.е. уточнение их дозировки, должны осуществляться только спустя несколько дней (как правило, не раньше конца первой недели с начала лечения).

Практически все β -адреноблокаторы, за исключением надолола, повышают сопротивление сосудов почек и уменьшают почечный кровоток, а также гломерулярную фильтрацию, способствуя задержке Na^+ и воды в организме. Диуретики предупреждают вызываемое β -адреноблокаторами увеличение объема циркулирующей крови. В свою очередь β -адреноблокаторы снижают вызываемые диуретиками повышение АПГ и гипокалиемию. Сочетание β -адреноблокаторов с вазодилататорами также способствует повышению антигипертензивного эффекта. β -адреноблокаторы устраняют вызываемые вазодилататорами рефлекторную тахикардию и увеличение сердечного выброса.

Важным для лечения АГ β -адреноблокаторами является их влияние на обмен жиров и углеводов. β -адреноблокаторы тормозят периферический липолиз, предотвращают повышение уровня

свободных жирных кислот, способствуют развитию гиперлипидемии — повышают уровень общих триглицеридов, апопротеида В (апо-В), но снижают уровень холестерина в ЛПВП, в результате чего повышается коэффициент атерогенности (увеличивается количественное соотношение апопротеидов апо-В/апо-А). Механизм этого неблагоприятного влияния β -адреноблокаторов (пропранолола и некоторых других) не выяснен до конца. Считают, что это атерогенное действие обусловлено угнетением главных эффектов катехоламинов, связанных с влиянием на углеводный обмен и метаболизм жиров. Вероятно, наиболее перспективным способом уменьшения и предупреждения атерогенного влияния β -адреноблокаторов является их комбинирование с лекарственными средствами, снижающими их атерогенное действие.

β -адреноблокаторы оказывают весьма существенное влияние на углеводный обмен. Уровень глюкозы и инсулина в покое при приеме пропранолола не изменяется, но скорость повышения уровня глюкозы в крови после вызванной инсулином гипогликемии уменьшается. В связи с этим у больных, получающих инсулин, а также в период голодания и больших физических нагрузках β -адреноблокаторы могут вызвать гипогликемию. β -адреноблокаторы не только удлиняют гипогликемическое состояние, но также способны маскировать симптомы гипогликемии. Тахикардия — один из наиболее ранних и постоянных симптомов гипогликемии, в условиях действия β -адреноблокаторов не проявляется, так как блокированы β -адренорецепторы сердца. Это может стать причиной диагностической ошибки. Механизм влияния β -адреноблокаторов на углеводный обмен достаточно сложен. β -адреноблокаторы не являются непосредственными синергистами инсулина в отношении его гипогликемического действия, но они потенцируют его гипогликемический эффект. Связано это с тем, что β -адреноблокаторы угнетают гликогенолитическое действие эндогенных катехоламинов, которые ответственны за быстрое восстановление уровня глюкозы в крови при его понижении путем усиления распада гликогена в печени и скелетных мышцах. Одновременно β -адреноблокаторы предотвращают увеличение в плазме крови количества глицерина, что осуществляется катехоламинами через β -адренорецепторы в ответ на гипогликемию. В ряде случаев β -адреноблокаторы способны вызвать гипергликемию. У нелеченных больных, страдающих сахарным диабетом,

пропранолол может вызвать гипергликемическую некетонную кому, что связано с уменьшением высвобождения инсулина в результате блокады β -адренорецепторов поджелудочной железы (стимуляция β -адренорецепторов поджелудочной железы способствует высвобождению инсулина). Влияние β -адреноблокаторов на углеводный обмен также связано с угнетением печеночной фосфорилазы, облегчением прохождения глюкозы на периферию, увеличением секреции гормона роста и торможением секреции глюкагона. Следовательно, назначение β -адреноблокаторов в качестве АГЛС больным сахарным диабетом или при голодании и больших физических нагрузках должно осуществляться с большой осторожностью.

Использование неселективных β -адреноблокаторов сопряжено также с вероятностью развития бронхоспазма у больных бронхиальной астмой, что связано с блокадой β_2 -адренорецепторов бронхиальных мышц. Известно, что снижение тонуса бронхиальных мышц обусловлено стимуляцией эндогенными катехоламинами β_2 -адренорецепторов. Блокада неселективными β -адреноблокаторами β_2 -рецепторов приводит к прекращению их взаимодействия с симпатомиметическими аминами. У здоровых людей такое действие неселективных β -адреноблокаторов незначительно и бронхоспазма не вызывает. В связи с этим при использовании β_2 -адреноблокаторов в качестве АГЛС у больных бронхиальной астмой предпочтение следует отдавать кардиоселективным β_1 -адреноблокаторам, имеющим гораздо меньшее влияние на β_2 -адренорецепторы. В качестве АГЛС больным, у которых имеется предрасположенность к бронхоспазму, возможно также назначение неселективных β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндолол и др.). Тем не менее при этом должна соблюдаться большая осторожность, поскольку их внутренняя симпатомиметическая активность не столь велика, и полностью исключить возможность бронхоспазма нельзя. Предосторожность также должна соблюдаться при использовании кардиселективных β -адреноблокаторов, так как их кардиселективность относительна. Увеличение дозы кардиселективных β -адреноблокаторов на фоне гиперреактивности бронхов может способствовать возникновению экстракардиальных эффектов (бронхоспазм).

2.5.1. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) без внутренней симпатомиметической активности

Пропранолол (международное название — propranolol)

Фирменные названия: Anaprilinum, Anapriline, Apo-Propranolol, Apotex, Inderal, Novo-Pranol, Obsidan, Propra-ratiopharm, Propranobene, Пропранолол Фармахим.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,01 г; 0,02 г; 0,04 г; 0,08 г; капсулы ретард по 0,16 г; 0,1 % раствор в ампулах по 1 и 5 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Уменьшает ЧСС, силу сокращения миокарда и сердечный выброс, замедляет AV-проводимость, уменьшает потребность миокарда в кислороде. Гипотензивное действие стабилизируется к концу второй недели курсового назначения препарата.

Для фармакокинетики таблетированной формы пропранолола характерна значительная вариабельность биоусвояемости: 15-70 %. Биодоступность препарата может увеличиваться: при наращивании его дозы, так как при длительном приеме пропранолола накапливаются его метаболиты, которые ингибируют ферменты печени, участвующие в биотрансформации препарата; при нарушении функции печени. Период полувыведения препарата — 2,5-3,2 ч, но при длительном приеме увеличивается до 4-7 ч. Однако в связи с тем что пропранолол, растворяясь в липидах, распределяется в сердце (почках, печени, легких, головном мозге) и в виде фармакологически активного конъюгата с глюкуроновой кислотой элиминирует из него в течение 16-24 ч, можно рассчитывать на более продолжительный эффект по сравнению с $T_{1/2}$ несвязанной формы. Максимальный уровень концентрации после приема внутрь 0,04 г препарата достигается через 1,5 ч; терапевтическая концентрация — 50-150 нг/мл. Важно помнить, что 90-95 % пропранолола в плазме крови находится в связанном с белком (преимущественно с α_1 -кислым гликопротеидом) состоянии, т.е. лишь 5-10 % приходится на активное вещество. У больных острым инфарктом миокарда увеличивается количество α_1 -кислого протеида и связывание его с пропранололом возрастает, что является основанием для увеличения дозы препарата. Доза 0,02 г не обеспечивает терапевтическую концентрацию пропранолола. С мочой элиминируется 90 % принятой дозы, а в

неизменном виде — порядка 1-4 %. С возрастом снижается метаболизм пропранолола в печени, уменьшается кажущийся клиренс и увеличивается биодоступность препарата. Пропранолол и особенно его конъюгат с глюкуроновой кислотой в связи с высокой липофильностью накапливаются в тканях. Высвобождающийся пропранолол вновь абсорбируется вследствие кишечно-печеночной рециркуляции. Вместе с тем возможна системная деконъюгация (в крови), а также в других тканях организма, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ конъюгата пропранолола. Вероятно, за счет этого можно объяснить гипотензивный эффект при двукратном приеме препарата в сутки.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахикардия, эссенциальный тремор, симптоматическое лечение гипертензии.

Применение. При артериальной гипертонии назначают по 0,04 г 2 раза в сутки; при недостаточном эффекте дозу увеличивают до 0,04 г 3 раза в сутки или до 0,08 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,32 г. Дальнейшее увеличение дозы нерационально.

Противопоказания. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты, выраженная брадикардия (ЧСС — менее 55 ударов в минуту), синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии, острая сердечная недостаточность, вазомоторный ринит, болезнь Рейно и другие облитерирующие заболевания сосудов, метаболический ацидоз.

Побочные эффекты. Брадикардия, АВ-блокада, бронхоспазм, сердечная недостаточность, мышечная слабость. Довольно редко развивается головная боль, астения, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям, бессонница, кошмарные сновидения, возбуждение, депрессия, тошнота, диарея, запор, кожные аллергические реакции, обострение псориаза, гипогликемия, нарушения зрения, кератоконъюнктивит и др.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении пропранолола являются сердечно-сосудистые расстройства, по данным ВОЗ — сердечно-сосудистые расстройства, нарушения функции дыхания, нарушения со стороны ЦНС, аллергические реакции, гастроэнтерологические расстройства.

О с о б ы е у к а з а н и я. С осторожностью препарат назначают беременным и кормящим женщинам, а также больным с нарушением функции печени, почек, сахарным диабетом. Беременные женщины, принимающие пропранолол, должны прекратить его прием за 48-72 ч до родов; необходим постоянный контроль за состоянием новорожденного. Больным феохромоцитомой назначать препарат можно только после приема α -адреноблокаторов. За несколько дней перед проведением наркоза хлороформом или эфиром необходимо прекратить прием препарата. На фоне лечения пропранололом следует избегать внутривенного введения антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем) из-за возможности потенцирования отрицательного инотропного эффекта.

Отмена препарата должна осуществляться постепенно. Резкая отмена даже небольших суточных доз пропранолола может вызвать синдром отмены, который характеризуется ухудшением состояния больных. Синдром отмены, как правило, развивается в течение 1-2 дней после резкого прекращения приема препарата и имеет характерные предвестники: нервозность, беспокойство, тахикардия, потоотделение. Обычно дозу пропранолола уменьшают на 50 % еженедельно в течение 2-3 недель, а последняя доза перед отменой не должна превышать 0,02-0,03 мг.

Пропранолол может влиять на психофизические особенности организма, ослабляя внимание и замедляя ответные реакции, особенно при одновременном употреблении алкоголя.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Адреномиметики	Извращение действия адреналина на бронхи (бронхоспазм); усиление гипертензивного действия адреналина
Аминофиллин	Снижение эффектов обоих препаратов
Анальгетики наркотические	Усиление наркотического действия
Анестетики	Возможно развитие выраженной гипотонии и усиление кардиодепрессивного действия пропранолола

Клиническая фармакология антигипертензивных лекарственных средств

Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного действия, потенцирование коронарных эффектов нифедипина. В отдельных случаях наблюдается развитие выраженной артериальной гипотонии, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности
Антиаритмические средства	Потенцирование кардиодепрессивного действия пропранолола
Антигистаминные средства	Ослабление действия антигистаминных средств
Антипсихотические средства	Возможно развитие выраженной гипотонии
Антихолинэстеразные средства	Потенцирование действия антихолинэстеразных средств
Барбитураты	Уменьшение концентрации пропранолола в плазме крови (следствие повышения его метаболизма в печени)
Бензодиазепиновые транквилизаторы, нейролептики	Выраженная мышечная слабость
Вазодилататоры	Потенцирование гипотензивного действия пропранолола за счет устранения его периферического вазоконстрикторного действия; устранение тахикардии и индукции приступов стенокардии, вызываемых вазодилататорами
Гуанфацин	Возможно усиление отрицательного хронотропного и дромотропного действия пропранолола
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Потенцирование гипогликемического действия противодиабетических средств, опасность гипогликемической комы (без тахикардии)
Клонидин	Потенцирование гипотензивного действия (возможно уменьшение дозы препаратов); выраженная гипертензия после внезапной отмены клонидина (на фоне блокады β -адренорецепторов)
Лидокаин	Уменьшение метаболической элиминации лидокаина, повышение его токсичности
Метилдопа	Потенцирование гипотензивного действия (возможно уменьшение дозы препаратов)
Ненаркотические анальгетики	Ослабление (устранение) противовоспалительного действия ненаркотических анальгетиков; уменьшение гипотензивного действия пропранолола

Непрямые антикоагулянты	Ослабление действия непрямых антикоагулянтов
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Возможно развитие выраженной гипотонии
НПВП	Снижение гипотензивного действия пропранолола
Норэпинефрин	Возможно выраженное повышение АД
Октадин	Потенцирование гипотензивного действия (возможно уменьшение дозы препаратов); усиление кардиодепрессивного действия
Органические нитраты	Потенцирование антиангинального эффекта
Резерпин	Потенцирование гипотензивного действия; усиление седативного действия резерпина; усиление кардиодепрессивного действия пропранолола (выраженная брадикардия)
Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного действия; значительное увеличение продолжительности действия салуретиков (следствие подавления активности ренина)
Сердечные гликозиды	AV-блокада, выраженная брадикардия
Теофиллин	Снижение эффектов обоих препаратов
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Ослабление антидепрессивного эффекта; усиление кардиодепрессивного действия пропранолола (опасность остановки сердца) развитие гипертонического криза
Тубокурарин	Усиление действия тубокурарина
Циметидин	Увеличение содержания пропранолола в плазме крови

2.5.2. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с внутренней симпатомиметической активностью

Оксипренолол (международное название — oxiprenolol)

Фирменное название: Trasicor.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 и 0,08 г.

Фармакологические свойства. Мало изменяет ЧСС в покое, препятствует значительному возрастанию ЧСС при физической и эмоциональной нагрузке. У больных с артериальной гипертензией понижает АД в положении стоя и лежа.

Внутренняя симпатомиметическая активность окспренолола уменьшает риск развития сердечной недостаточности, бронхоспазма и нарушений периферического кровообращения. Окспренолол, так же как и все кардионеселективные β -адреноблокаторы, способствует развитию гипогликемического состояния у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты.

Для фармакокинетики окспренолола характерна достаточно полная абсорбция из ЖКТ — до 70-95 %; биодоступность — 25-40 %. Пик концентрации в плазме крови определяется через 1,5 ч после приема (терапевтическая концентрация 100-400 нг/мл). Около 80 % принятой дозы препарата связываются с белками плазмы крови. Несмотря на то что $T_{1/2}$ составляет 1,5-2 ч, β -адреноблокирующая активность окспренолола наблюдается до 12 ч. Концентрация окспренолола в крови плода составляет 40 % концентрации у беременной, а в молоке матери — в среднем 30 %. При артериальной гипертонии назначают в суточной дозе 0,16 г в 1-2 приема (утром и вечером); при недостаточном гипотензивном эффекте доза может быть увеличена до 0,32-0,48 г 2 раза в день.

Показания к применению. АГ, ИБС, нарушения сердечного ритма (тахикардии различной этиологии, предсердные и желудочковые экстрасистолы, нарушения сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов).

Применение. Принимают внутрь, начиная с 0,02 г 3 раза в день. При необходимости увеличивают суточную дозу до 0,08-0,12 г.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, кетоацидоз.

Побочные эффекты. Брадикардия, АВ-блокада, гипотония, бронхоспазм, сердечная недостаточность, спазмы периферических сосудов, похолодание конечностей, головокружение, слабость, быстрая утомляемость при физической нагрузке, расстройства сна. Довольно редко наблюдаются аллергические кожные реакции, желудочно-кишечные расстройства.

Особые указания. В период беременности, родов и кормления грудью окспренолол можно назначать только с учетом возможного проявления β -адреноблокирующего действия у плода, новорожденного и грудного ребенка (например, уменьшение

ЧСС). Ввиду возможного развития синдрома отмены отказ от приема окспренолола должен осуществляться постепенно: дозу следует снижать в течение 7-10 дней. Перед хирургическим вмешательством постепенная отмена препарата должна быть завершена не менее чем за 48 ч до операции. Для ведения наркоза в таких случаях необходимо подбирать средство с минимальным отрицательным инотропным действием.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α - и β -адреномиметики	Снижение эффектов обоих препаратов
Аминофиллин	Снижение эффектов обоих препаратов
Анальгетики наркотические	Усиление наркотического действия
Анестетики	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно усиление кардиодепрессивного действия окспренолола
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие брадикардии
Антиаритмические препараты	Усиление кардиодепрессивного действия окспренолола
Барбитураты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Вазодилататоры	Возможно развитие выраженной гипотензии
Ингибиторы МАО	Возможно резкое повышение АД
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Потенцирование гипогликемического действия; маскирует клинические проявления острой гипогликемии
Клонидин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно усиление кардиодепрессивного действия окспренолола
Метилдопа	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно усиление кардиодепрессивного действия окспренолола
НПВП	Снижение гипотензивного действия окспренолола
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Резерпин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие депрессии

Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного действия
Сердечные гликозиды	Возможно развитие аритмий
Теofilлин	Снижение эффектов обоих препаратов
Тубокурарин	Усиление эффекта тубокурарина
Циметидин	Увеличение содержания окспренолола в плазме крови

Пиндолол (международное название — pindolol)

Фирменные названия: Visken, Apo-pindol.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,005 г; 0,01 и 0,015 г; 0,02 % раствор в ампулах по 2 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Пиндолол, как и другие неселективные β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, мало изменяет ЧСС и сердечный выброс в покое, уменьшая значение этих параметров при физических и эмоциональных нагрузках. Продолжительность β-адреноблокирующего эффекта до 24 ч. При длительном применении пиндолола отмечается также снижение ОПСС; перфузия органов и тканей в этом случае не снижается, а может даже увеличиться. Препарат практически не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен (соотношение ЛПВП/ЛПНП остается неизменным).

Пиндолол хорошо всасывается из ЖКТ — более 95 % дозы. Биодоступность составляет 87 %, что связано не только с высокой абсорбцией, но и с низким (до 13 %) эффектом “первого прохождения” через печень. Максимальная концентрация препарата в плазме крови устанавливается в течение 1 ч после перорального приема. Около 40 % введенной дозы пиндолола связывается с белками плазмы. Период полувыведения — 3-4 ч; 30-40 % дозы препарата выводятся в неизменном виде с мочой, а остальная часть (60-70 %) — в виде неактивных метаболитов почками и печенью. При снижении функции одного из этих органов пиндолол более интенсивно выводится другим, в связи с чем нет необходимости снижать дозу препарата.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. АГ, ИБС, нарушения сердечного ритма (тахикардии различной этиологии, пред-

сердные и желудочковые экстрасистолии, нарушения сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов).

П р и м е н е н и е. При артериальной гипертонии пиндолол назначают по 0,005-0,015 г однократно (утром). В случае необходимости увеличения дозы до 0,02 г прием осуществляют 2 раза в день (по 0,01 г). Инъекционная лекарственная форма применяется в неотложных случаях в условиях стационара, в основном для купирования пароксизмальных аритмий.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Сердечная недостаточность, резистентная к лечению сердечными гликозидами, легочное сердце, брадикардия (ЧСС — менее 55 ударов в минуту), синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, бронхиальная астма.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Пиндолол обладает меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с препаратами данной группы. К ним относятся достаточно редкие: тошнота, головокружение, головная боль, чувство усталости, мышечная слабость, тремор. Очень редко отмечаются депрессия, галлюцинации, аллергические кожные реакции.

О с о б ы е у к а з а н и я. Пиндолол проникает через плацентарный барьер; в небольших количествах определяется в грудном молоке.

При назначении препарата больным с хронической сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. Также с осторожностью назначают пиндолол больным в остром периоде инфаркта миокарда, больным с тенденцией к бронхоспазму. Назначение пиндолола больным сахарным диабетом, получающим инсулин и пероральные сахароснижающие препараты, сопряжено с развитием гипогликемии при продолжительных промежутках между приемами пищи. Больным с феохромоцитомой назначение пиндолола возможно только при одновременном приеме α -адреноблокатора.

Одновременный прием пиндолола и диуретиков потенцирует антигипертензивное действие препарата, что нашло свое отражение в создании комбинированного препарата Вискальдикс (Viskaldix), содержащего 0,01 г пиндолола и 0,005 г клопамида.

Прекращать лечение пиндололом следует постепенно (в течение 7-10 дней) во избежание синдрома отмены, хотя вероятность его развития ниже, чем при применении β -адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности. Препарат с осторожностью следует назначать операторам и продолжать

лечение только после установления индивидуальной реакции на него. Пиндолол хорошо зарекомендовал себя при лечении артериальной гипертензии у беременных женщин. Лишь в редких случаях отмечалась брадикардия и гипогликемия у новорожденного, что связано с β -адреноблокирующей активностью препарата.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α - и β -адреномиметики	Снижение действия обоих препаратов
Аминофиллин	Снижение действия обоих препаратов
Анальгетики наркотического	Усиление наркотического действия
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия; возможно усиление отрицательного ино-, дромо- и хронотропного эффектов (особенно при внутримышечном введении верапамила)
Ингибиторы МАО	Одновременное применение не рекомендуется. Возможно развитие выраженной гипертензивной реакции в течение 14 дней после отмены ингибитора МАО
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Потенцирование гипогликемического действия; маскирует клинические проявления острой гипогликемии
Клонидин	Потенцирование гипотензивного действия; увеличение риска развития "клонидинового криза" при его отмене (первоначально отменяют пиндолол, затем клонидин по схеме)
Ненаркотические анальгетики	Уменьшение гипотензивного действия пиндолола
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Производные ксантина	Возможно взаимное уменьшение эффектов
Производные фенотиазина	Повышение концентрации пиндолола в плазме крови
Резерпин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие депрессии
Сердечные гликозиды	Возможно развитие аритмий
Циметидин	Повышение концентрации пиндолола в плазме крови

2.5.3. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) без внутренней симпатомиметической активности

Атенолол (международное название — atenolol)

Фирменные названия: Apo-Atenolol, Atenil, Atenobene, Atenova, Atenolol, Atenolol-Teva, Atenosan, Atkardil, Betacard, Blocotenol, Vascoten, Dignobeta, Catenol, Novo-Atenol, Ormidol, Pantalol, Prinorm, Synarome, Tenolol, Tenormin, Uniloc, Falitonsin.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Существуют комбинированные таблетированные препараты, содержащие 0,1 г атенолола и 0,025 г хлорталидона (Tenoretic, Tenoric); Tenoric выпускается также в таблетках, содержащих 0,05 г атенолола и 0,0125 г хлорталидона.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Атенолол являясь кардиоселективным β_1 -адреноблокатором, преимущественно блокирует β_1 -адренорецепторы. Поэтому при применении в средних терапевтических дозах атенолол оказывает менее выраженное влияние на гладкие мышцы бронхов и сосудов, чем неселективные β -адреноблокаторы. Уменьшает ЧСС и сократимость миокарда. Гипотензивный эффект препарата стабилизируется к концу второй недели курсового лечения.

Всасывание атенолола в ЖКТ — 45-60 %; биодоступность — 40-50 %. Препарат не имеет активных метаболитов. Экскреция практически полностью осуществляется через почки (90-100 %).

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. АГ, ИБС, синусовая тахикардия (в том числе при тиреотоксикозе), суправентрикулярные и желудочковые аритмии, в том числе спровоцированные физической нагрузкой или приемом симпатомиметиков, нейроциркуляторная дистония.

П р и м е н е н и е. При АГ лечение начинают с назначения 0,05 г препарата 1 раз в сутки. При недостаточной выраженности гипотензивного эффекта дозу постепенно увеличивают до 0,2 г в сутки в 1-2 приема. При использовании атенолола у больных с выраженным нарушением выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при значениях клиренса креатинина 15-35 мл/мин назначают по 0,1 г атенолола через день; при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин препарат назначают по 0,1 г 1 раз в 4 дня.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени, синоаурикулярная блокада, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз.

Побочные эффекты. В начале лечения атенололом больные могут отмечать усталость, головокружение, депрессию, головную боль, усиление потоотделения, нарушение сна, тошноту, запоры, диарею, аллергические кожные проявления, ощущение холода и парестезии в конечностях, снижение реакции при физических и умственных нагрузках. Реже отмечается брадикардия, гипотония, нарушения АВ-проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности, уменьшение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, сухость во рту, снижение потенции, гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении атенолола являются сердечно-сосудистые расстройства, по данным ВОЗ — сердечно-сосудистые расстройства, нарушения со стороны ЦНС, нарушения функции дыхания, аллергические реакции, расстройства со стороны ЖКТ, по данным Американской фармацевтической ассоциации — аллергические реакции, нарушения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистые расстройства.

Особые указания. Следует соблюдать осторожность при назначении атенолола больным сахарным диабетом. При использовании препарата у больных феохромоцитомой необходимо предварительное лечение α -адреноблокаторами. Препарат должен с осторожностью использоваться беременными и кормящими женщинами. Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения атенолола возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При одновременном лечении атенололом и клонидином отмена последнего должна осуществляться только через несколько дней после отмены β -адреноблокатора. Прекращение длительного курса лечения атенололом должно осуществляться постепенно под контролем врача. Препарат должен быть отменен за несколько дней до операции, если планируется проведение наркоза хлороформом или эфиром (желательно использование наркотических средств с минимальным отрицательным инотропным действием).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α - и β -адреномиметики	Снижение действия обоих препаратов
Аминофиллин	Снижение действия обоих препаратов
Анальгетики наркотические	Усиление наркотического действия
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие брадикардии
Ингибиторы MAO	Одновременное применение не рекомендуется. Возможно развитие выраженной гипертензивной реакции в течение 14 дней после отмены ингибитора MAO
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Потенцирование гипогликемического действия; маскирует клинические проявления острой гипогликемии
Клонидин, гуанфацин	Возможно развитие выраженной брадикардии
Наркозные средства	Усиление отрицательного инотропного действия
НПВП	Снижение гипотензивного действия атенолола
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Сердечные гликозиды	Возможно развитие аритмий
Симпатолитики	Возможно развитие выраженной брадикардии
Теофиллин	Снижение действия обоих препаратов

Метопролол (международное название — metoprolol)

Фирменные названия: Betaloc, Vasocardin, Corvitol, Lopresol, Metohexal, Metolol, Metoprolol, Metoprolol-Teva, Metoprolol-Ratiopharm, Spesicor, Egilok.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,05 г; 0,1 г, таблетки ретард по 0,2 г; 0,1% раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Блокирует преимущественно β_1 -адренорецепторы. Умеренно уменьшает ЧСС (не только в покое, но также при физической и психоэмоциональной нагрузке), сократимость миокарда и сердечный выброс.

Снижение АД наблюдается к концу второй недели курсового назначения препарата (снижение дАД наблюдается через несколько недель). Уменьшает активность ренина плазмы крови.

Метопролол быстро и полностью (90-100 %) всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация препарата в плазме крови определяется через 1-2 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет порядка 50 % вследствие выраженного метаболизма при прохождении препарата через печень. $T_{1/2}$ — 3-4 ч. Более 95 % принятой дозы препарата выделяется почками, из них только 3 % — в неизменном виде, остальная часть — в виде неактивных метаболитов. Метопролол проходит через плацентарный барьер; выделяется с материнским молоком.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахикардия, профилактическое лечение мигрени, симптоматическая терапия при тиреотоксикозе.

Применение. В начале лечения метопролол назначают внутрь по 0,05 г 2 раза в сутки. Инъекционная лекарственная форма для лечения АГ не используется. В случае недостаточного гипотензивного эффекта суточную дозу увеличивают постепенно — каждую неделю на 0,1 г до достижения оптимального результата. Обычно эффективная доза составляет 0,1-0,2 г в сутки, при необходимости может достигать 0,4 г в 2 приема. Использование доз выше 0,2 г уменьшает кардиоселективность метопролола.

Противопоказания. АВ-блокада I и II степени, резистентная к препаратам дигиталиса сердечная недостаточность, хронические бронхообструктивные заболевания легких.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, головокружение, одышка, аллергические кожные проявления, утомляемость, слабость, депрессия, головная боль, нарушения сна.

Передозировка. Отмечается весьма редко при использовании таблетированной лекарственной формы. При этом наблюдаются выраженная артериальная гипотония, выраженная брадикардия вплоть до остановки сердца, кардиогенный шок, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания, генерализованные судороги. Лечение: промывают желудок, вводят внутривенно быстро 0,0005-0,002 г атропина; также внутривенно вводится глюкагон первоначально в дозе 0,001-0,01 г, затем — 0,002-0,0025 г в час внутривенно капельно. При резистентной аритмии — электростими-

муляция сердца; при бронхоспазме — агонисты β_2 -адренорецепторов в виде аэрозоля или эуфиллин внутривенно струйно; при генерализованных судорогах — диазепам внутривенно медленно.

О с о б ы е у к а з а н и я. Осторожно следует использовать метопролол при ХСН (начальная доза при ХСН составляет 1/8 средней терапевтической, а дальнейшее увеличение дозы начинают не раньше чем через 2-3 недели), инсулинозависимом сахарном диабете (необходима коррекция дозы и режима назначения инсулина), нарушениях периферического кровообращения.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление угнетающего влияния алкоголя на ЦНС
Аллергены диагностические	Повышается риск возникновения тяжелых системных реакций или анафилаксии
Аминофиллин	Снижение эффекта обоих препаратов
Анальгетики наркотические	Усиление наркотического действия
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия; возможно развитие выраженной брадикардии, нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности
Антациды	Повышение концентрации метопролола в плазме крови
Антиаритмические препараты	Существует опасность развития артериальной гипотонии, брадикардии, аритмии. Не рекомендуется проводить внутривенные инъекции антиаритмических препаратов
β -адреномиметики	Уменьшение гипотензивного действия
Блокаторы H_2 -рецепторов	Повышение концентрации метопролола в плазме крови
Верапамил	Снижение индекса сердечного выброса, систолического объема и ЧСС; при одновременном внутривенном введении верапамила — угроза остановки сердца
Гормональные контрацептивы	Повышение концентрации метопролола в плазме крови

Ингибиторы MAO	Одновременное применение не рекомендуется. Возможно развитие выраженной гипертензивной реакции в течение 14 дней после отмены ингибитора MAO
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Потенцирование гипогликемического действия
Кокаин	Уменьшение гипотензивного действия
Лидокаин	Снижение клиренса лидокаина
Миорелаксанты с периферическим механизмом действия	Усиление и увеличение длительности действия миорелаксантов с периферическим механизмом действия
НПВП	Уменьшение гипотензивного действия метопролола
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты для общей анестезии	Потенцирование гипотензивного действия; возможно развитие выраженной брадикардии и нарушений ритма сердца
Производные фенотиазина	Повышение уровня метопролола в плазме крови
Ранитидин	Повышение концентрации метопролола в плазме крови
Резерпин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие депрессии
Рифампицин	Снижение концентрации метопролола в плазме крови
Сердечные гликозиды	Возможно развитие аритмий
Теофиллин	Снижение эффекта обоих препаратов
Эстрогены	Уменьшение гипотензивного действия

2.5.4. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с внутренней симпатомиметической активностью

Ацебутолол (международное название — acebutolol)

Фирменные названия: Acebutolol, Sectral.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,2 г; 0,4 г; 0,5% раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. В связи с наличием внутренней симпатомиметической активности ацебуто-

лол, блокируя β_1 -адренорецепторы, не изменяет ЧСС, сократительную способность миокарда и сердечный выброс в покое. Препятствует возрастанию ЧСС при физической и эмоциональной нагрузке, а также вызывает уменьшение сердечного выброса. Ацебутолол оказывает гипотензивное действие, которое стабилизируется к концу второй недели курсового лечения. Терапевтические дозы препарата существенно не влияют на β_2 -адренорецепторы бронхов и гладких мышц сосудов, в связи с чем бронхоспазм и нарушения периферического артериального кровообращения в этих случаях практически не наблюдаются. Средние терапевтические дозы ацебутолола также не влияют на углеводный и липидный обмен. Препарат способен нормализовать активность ренина плазмы крови.

Всасывание ацебутолола при приеме внутрь составляет 90-100 %; биодоступность — 20-60 %, что связано с эффектом первого прохождения через печень, где препарат метаболизирует с образованием фармакологически активного (в равной степени) диацетолола. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-3 ч. Связывание с белками плазмы крови слабое и составляет не более 10 % как для ацебутолола, так и для диацетолола. Период полувыведения для ацебутолола — 13 ч, а для диацетолола — 16 ч. У лиц с нарушением функции почек $T_{1/2}$ для ацебутолола неизменен, однако увеличен для диацетолола. Около 40-50 % препарата выводится с мочой в неизменном виде или в виде метаболита, остальная часть — через ЖКТ. Препарат проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в грудном молоке.

Показания к применению. АГ, ИБС, тахиаритмия, симптоматическая терапия при тиреотоксикозе.

Применение. Назначают ацебутолол в средней суточной дозе 0,4 г, которая в случае недостаточной эффективности может быть увеличена до 0,8 г (максимальная суточная доза). Доза 0,4 г может быть принята в 1-2 приема.

Противопоказания. АВ-блокада II и III степени, выраженная брадикардия (менее 50 ударов в минуту), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Побочные эффекты наблюдаются довольно редко, из них могут отмечаться синдром Рейно,

появление признаков сердечной недостаточности, АВ-блокада, выраженная брадикардия, резкое снижение АД, парестезии конечностей, астения, бронхоспазм, гипогликемия, кожные аллергические реакции.

П е р е д о з и р о в к а. Могут наблюдаться выраженная брадикардия, артериальная гипотония, бронхоспазм. Лечение: симптоматическое. В зависимости от клинической ситуации возможно введение атропина, глюкагона, добутамина и изопреналина.

О с о б ы е у к а з а н и я. Препарат должен с осторожностью применяться у больных бронхиальной астмой и другими бронхообструктивными заболеваниями легких; при нарушениях периферического кровообращения; у больных с феохромоцитомой. Необходимо уменьшать дозу ацебутолола при появлении брадикардии. При нарушении выделительной функции почек дозу препарата устанавливают в зависимости от степени нарушения, так как в этом случае возможно быстрое развитие брадикардии. Отмена препарата должна осуществляться постепенно, дозу снижают в течение 2 недель или более.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
<i>α- и β-адренормиметики</i>	<i>Снижение действия обоих препаратов</i>
<i>Аминофиллин</i>	<i>Снижение действия обоих препаратов</i>
<i>Амиодарон</i>	<i>Нарушение автоматизма, проводимости и сократимости сердца</i>
<i>Анальгетики наркотического</i>	<i>Усиление действия наркотических анальгетиков</i>
<i>Антагонисты кальция</i>	<i>Потенцирование гипотензивного действия; усиление отрицательного действия (нежелательная комбинация)</i>
<i>Диуретики (тиазидные)</i>	<i>Потенцирование гипотензивного действия</i>
<i>Ингибиторы МАО</i>	<i>Одновременное применение не рекомендуется. Возможно развитие выраженной гипертензивной реакции в течение 14 дней после отмены ингибитора МАО</i>
<i>Инсулин и пероральные противодиабетические средства</i>	<i>Потенцирование гипогликемического действия</i>
<i>Клонидин</i>	<i>Потенцирование гипотензивного действия</i>

Наркозные средства (галогенсодержащие)	Усиление отрицательного инотропного действия
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Резерпин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие депрессии
Сердечные гликозиды	Возможно развитие аритмий
Теофиллин	Снижение эффекта обоих препаратов
Хинидин	Возможно развитие брадиаритмий

2.5.5. β_1 - и β_2 -адреноблокаторы (кардионеселективные) с α_1 -адреноблокирующей активностью

Карведилол (международное название — carvedilol)

Фирменные названия: Corgol, Dilatrend.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,025 и 0,05 г.

Фармакологические свойства. Карведилол — неселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Принадлежит к третьему поколению β -адреноблокаторов. Препарат обладает вазодилиатирующей активностью за счет одновременной блокады α_1 -адренорецепторов. Карведилол обладает антиоксидантным и цитопротективным эффектами, что проявляется в защите эндотелиальных клеток от повреждения свободными радикалами (за счет их связывания). Препарат также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, опосредованную макрофагами и эндотелиальным фактором роста.

Карведилол после перорального приема хорошо всасывается. Практически полностью связывается с белками плазмы крови. Уровень концентрации в плазме прямо пропорционален принятой дозе препарата. Период полувыведения карведилола составляет 7-10 ч. Концентрация препарата в плазме крови пожилых больных в среднем на 50 % выше, чем у молодых, поэтому им следует уменьшать дозу. Прием пищи замедляет всасывание карведилола, не изменяя при этом его биодоступность. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 1-2 ч после приема карведилола.

Показания к применению. АГ, ИБС, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика инфаркта миокарда.

Применение. Начальная доза препарата — 0,0125 г в сутки (утром) или по 0,00625 г 2 раза в сутки. В дальнейшем дозу можно увеличивать до 0,025 г 1 раз в сутки (утром) или до 0,0125 г 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,05 г в 2 приема.

Противопоказания. АВ-блокада II-III степени, выраженная брадикардия, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, период беременности и кормления грудью, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. В начале лечения (эффект первой дозы) и при повышении дозы возможно выраженное снижение АД. При применении карведилола возможны общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, брадикардия, повышение тонуса и моторики кишечника; реже отмечается нарушение периферического кровотока, а также аллергическая экзантема, кожный зуд, крапивница. В отдельных случаях отмечается нарушение сна, парестезии, “заложенность” носа, тромбоцитопения, лейкопения, повышение трансаминаз в сыворотке крови.

Особые указания. У пациентов с эндокринными нарушениями карведилол может маскировать симптомы гипертиреозидизма и гипогликемии. В начале лечения, а также при повышении дозы карведилола в процессе лечения следует воздерживаться от управления транспортом и других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой реакции. В период лечения следует исключить употребление алкоголя.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Анестетики	Усиление отрицательного инотропного и гипотензивного действия карведилола
Антагонисты кальция	Карведилол несовместим с внутривенным введением антагонистов кальция
Дигоксин	Увеличение содержания дигоксина в плазме крови. Возможно замедление АВ-проводимости
Ингибиторы АПФ	Потенцирование гипотензивного действия

Рифампицин	Ускорение метаболизма карведилола и снижение его концентрации в плазме крови
Салуретические диуретики	Потенцирование гипотензивного действия
Фенобарбитал	Ускорение метаболизма карведилола и снижение его концентрации в плазме крови

2.5.6. β_1 -адреноблокаторы (кардиоселективные) с вазодилатирующей активностью

Небиволол (международное название — nebulololum)

Фирменное название: Nebilet.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

Фармакологические свойства. Небиволол обладает исключительной β_1 -селективностью, которая превосходит таковую у бисопролола и метопролола в 10-12 раз. Отличительной особенностью небиволола является его способность стимулировать высвобождение NO эндотелием сосудов, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам, стимулирует продукцию цГМФ. В результате уменьшается концентрация свободных ионов кальция, и тонус гладких мышц сосудов снижается. Таким образом, гипотензивный эффект небиволола обеспечивается селективной блокадой β_1 -адренорецепторов и влиянием на NO систему. В результате уменьшается артериальное и венозное сосудистое сопротивление. Небиволол не обладает α -адреноблокирующим действием и соответственно не вызывает ортостатическую гипотензию. В терапевтических дозах препарат не обладает ни внутренней симпатомиметической активностью, ни мембраностабилизирующим действием.

Небиволол быстро абсорбируется в кишечнике и на 98 % связывается с белками плазмы, в основном с альбуминами. Пик концентрации в плазме достигается через 0,5-2 ч. В печени препарат метаболизируется путем ароматического гидроксирования. Скорость этого процесса зависит от генетического полиморфизма. Выделяют быстрые и медленные метаболизаторы. У быстрых метаболизаторов биодоступность небиволола составляет всего около 12 %, но

в плазме концентрация его гидроксиметаболитов очень высокая. У медленных метаболизаторов биодоступность препарата достигает 96 % и в плазме обнаруживается в основном неизмененный препарат, а не гидроксиметаболиты. Фармакологическое действие небиволола не отличается от действия его метаболитов.

Таким образом, концентрация активного препарата в плазме остается неизменной и его эффективность не зависит от фенотипа пациента. $T_{1/2}$ небиволола составляет в среднем 10 ч, и оно увеличивается в 5 раз у медленных метаболизаторов. $T_{1/2}$ гидроксиметаболитов составляет в среднем 24 ч для быстрых метаболизаторов и почти 48 ч для медленных. Насыщение небивололом достигается к концу первых суток, его гидроксиметаболитами — через несколько дней. К концу первой недели приема препарата 38 % принимаемой дозы экскретируется с мочой и 48 % с фекалиями. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи, что позволяет назначать его и до, и после еды.

Показания к применению. Эссенциальная АГ.

Применение. Средняя доза небиволола — 5 мг в сутки. Назначают препарат однократно в сутки. У лиц пожилого возраста при наличии патологии печени и почек рекомендуется начинать терапию препаратом с дозы 2,5 мг в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к небивололу, тяжелые заболевания печени, период беременности и кормления грудью, кардиогенный шок, декомпенсированная сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, бронхиальная астма и бронхоспазм в анамнезе, метаболический ацидоз, нелеченная феохромоцитома.

Побочные эффекты. Наиболее часто отмечаются головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, парестезии, диарея, запор, тошнота, одышка, периферические отеки; реже (менее чем в 1 % случаев) — брадикардия, артериальная гипотензия, нарушение АВ-проводимости или АВ-блокада, нарушение зрения, импотенция, психоз, спутанность сознания.

События указания. Препарат следует отменить за 24 ч до введения в наркоз и хирургического вмешательства. Прекращать терапию препаратом у пациентов с ИБС следует постепенно, в течение 1-2 нед. Небиволол не влияет на психомоторные реакции, однако при управлении транспортными средствами или работе с потенциально опасными механизмами следует учитывать, что прием препарата иногда может вызывать головокружение.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Амиодарон	Удлиняется время проведения возбуждения по предсердиям
Антагонисты кальция	Возможно развитие АВ-блокады
Антиаритмические препараты IA класса	Удлиняется время проведения возбуждения по предсердиям
Средства для общей анестезии	Увеличение риска развития гипотонии

2.6. Антагонисты кальция

Не углубляясь в полемику по поводу терминологии, вещества, препятствующие эффектам кальция в сократительных (миокардиоциты, гладкомышечные клетки), пейсмекерных и проводящих структурах сердца, будем называть “антагонисты кальция”. Диапазон механизмов действия антагонистов кальция, как известно, намного шире, чем только блокада кальциевых каналов. Многие из них способны оказывать непосредственное влияние на кальмодулин, ингибировать фосфодиэстеразу, угнетать высвобождение кальция из внутриклеточных депо (саркоплазматического ретикулула) и др. Одно из основных свойств этих веществ — ингибция функции ионов кальция в электромеханическом сопряжении как гладкомышечных клеток сосудов, так и миокардиоцитов, что в большей степени свидетельствует в пользу термина “антагонисты кальция”.

В настоящей главе рассматриваются вопросы, касающиеся только механизмов и эффектов, вызываемых антагонистами кальция и приводящих к снижению АД. Поэтому при клинико-фармакологической характеристике препаратов будут отмечаться аспекты, касающиеся только их использования в качестве АГЛС.

Известно, что оба типа сокращения гладких мышц стенки артерий (фазическое и тоническое) находятся в зависимости от свободных ионов кальция, которые либо поступают из внеклеточного пространства через потенциалзависимые или связанные с рецепторами кальциевые каналы, чувствительные к электрическим, механическим или фармакологическим воздействиям,

либо высвобождаются из внутриклеточных депо механизмом, который не связан с электрическим возбуждением. Антагонисты кальция блокируют потенциалзависимый вход кальция, угнетая его трансмембранное движение. Таким образом, антагонисты кальция угнетают все типы сократительной активности гладких мышц. Наиболее значительно сосудорасширяющее действие этих препаратов проявляется в коронарных сосудах и в периферических артериолах большого круга кровообращения.

В результате уменьшения содержания свободных ионов кальция в гладких мышцах стенки сосудов при использовании антагонистов кальция происходит разобщение электромеханического сопряжения. Понижается кальцийзависимый тонус, устраняются спастические сокращения и спазм сосудов. Расслабление гладких мышц резистивных сосудов системного кровообращения способствует снижению ОПСС и, следовательно, снижению АД. Эффект этот, как правило, дозозависим, в то же время дилатация сосудов при действии антагонистов кальция происходит уже при дозах, находящихся в пределах 10-30 %, необходимых для развития отрицательного инотропного эффекта в сердце *in situ*.

Антагонисты кальция обладают различной тканевой специфичностью. Нифедипин и дилтиазем в большей степени тропны к гладким мышцам сосудов, чем верапамил. Также среди антагонистов кальция выделяются ЛС, оказывающие преимущественное влияние на сосуды головного мозга (нимодипин, циннаризин, флунаризин). Антагонисты кальция уже давно (около 30 лет) с успехом используются в качестве АГЛС, антиангинальных и антиаритмических средств.

Верапамил (международное название — verapamil)

Фирменные названия: Azupamil, Veramil, Veranorm, Verapabene, Verapamil, Verapamil-Ratiopharm, Dignover, Isoptin, Isoptin SR 120 mg, Isoptin SR 240 mg, Lekoptin, Novo-Veramil, Falicard, Finoptin.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки (или драже) по 0,04 г; 0,08 г; 0,12 г; таблетки депо 0,2 г; таблетки ретард 0,12 г, 0,24 г; капсулы ретард 0,12 г; 0,18 г; 0,24 г; 0,25% раствор в ампулах по 2 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Снижение АД связано в первую очередь со снижением тонуса гладких мышц периферических артерий, уменьшением ОПСС. Препарат также

способен уменьшать ЧСС, сократительную способность миокарда, что, однако имеет большее значение для его антиангинального действия.

Верапамил практически полностью всасывается в ЖКТ, но его биодоступность составляет 20-25 %, так как выражен эффект “первого прохождения” через печень. При повторных назначениях препарата его биодоступность увеличивается почти в 2 раза. Верапамил на 90 % связывается с белками плазмы крови. При однократном назначении препарата период полувыведения составляет 3-7 ч, но при длительном лечении этот показатель может увеличиваться почти вдвое (до 12 ч), особенно у детей и пожилых пациентов. Имеется активный метаболит — норверапамил, активность которого составляет около 20 % от активности верапамила. Выводится верапамил преимущественно с мочой (в том числе и норверапамил). У больных с печеночной недостаточностью биодоступность препарата повышается, а элиминация замедляется. Верапамил проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Показания к применению. Препарат в таблетированной форме применяют при стенокардии напряжения, стенокардии Принцметала, ранней постинфарктной стенокардии; пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, тахисистолической форме мерцания или трепетания предсердий, экстрасистолии, АГ.

В форме инъекций — при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, тахисистолических формах мерцания и трепетания предсердий, желудочковых экстрасистолах.

Применение. Для лечения АГ верапамил назначают внутрь в начальной дозе 0,04-0,08 г 3 раза в день или по 0,12 г (0,2 или 0,24 г) 2 раза в сутки (для пролонгированных форм). При длительном лечении верапамилом АГ возможен переход на однократное назначение пролонгированной формы препарата. Максимальная суточная доза препарата — 0,48 г. Принимают препарат во время или сразу после еды.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, АВ-блокада II-III степени, синдром WPW, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность.

Побочные эффекты. Тошнота, головокружение, головная боль, покраснение лица, запоры. Редко отмечаются по-

вышенная утомляемость, раздражительность, снижение физической и психической реакции. При применении больших доз препарата, особенно у предрасположенных пациентов, возможно развитие выраженной брадикардии, АВ-блокады, артериальной гипотонии, появление симптомов сердечной недостаточности.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, нарушения со стороны ЦНС, аллергические реакции, по данным ВОЗ — сердечно-сосудистые расстройства, аллергические реакции, нарушения функции дыхания, по данным Американской фармацевтической ассоциации — сердечно-сосудистые и гастроинтестинальные расстройства.

О с о б ы е у к а з а н и я. Препарат с осторожностью назначают больным с нарушениями функции печени, острым инфаркте миокарда. Применение верапамила у беременных и кормящих женщин показано лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает возможное негативное влияние препарата на плод или ребенка.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Амиодарон	Опасность остановки сердца. Сочетание недопустимо
Антиаритмические препараты	Повышение риска возникновения брадикардии, АВ-блокады, гипотонии
β-адреноблокаторы	Повышение вероятности развития нарушений АВ-проводимости, коллапса, асистолии; недопустимо внутривенное введение β-адреноблокаторов
Ингаляционные наркотические средства	Повышение риска развития брадикардии, АВ-блокады, гипотонии, сердечной недостаточности
Карбамазепин	Усиливается действие карбамазепина за счет подавления его метаболизма, увеличивается вероятность токсического действия карбамазепина
Органические нитраты	Потенцирование антиангинального и гипотензивного действия, уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой нитратами. Рациональная комбинация

Препараты лития	Снижение концентрации препаратов лития в плазме крови
Рифампицин	Снижение антибактериальной активности рифампицина
Сердечные гликозиды	Чрезмерное урежение ЧСС, замедление АВ-проводимости. Верапамил увеличивает концентрацию свободной фракции дигитоксина в крови (вследствие вытеснения его из связи с белками плазмы и снижения секреции в канальцах почек). Необходима коррекция дозы сердечных гликозидов, контроль проводимости и ЧСС
Фенобарбитал	Снижение депримирующей активности фенобарбитала
Циметидин	Усиление действия циметидина

Нифедипин (международное название — nifedipine)

Фирменные названия: Adalat, Adalat SL, Apo-Nifed, Depin-E, Dignokonstant, Calcigard, Cordafen, Cordaflex, Cordipin, Cordipin retard, Corinfar, Nifadil, Nifebene, Nifehexal, Nifedipat, Nifedipat 10, Nifedipat retard, Nifedipine, Nifedipine-Ratiopharm, Nifecard, Nifelat, Nifesan, Nificard, Novo-Nifedin, Pidilat, Ronian, Sanfidipin, Fenamon, Fenihidine, Fenihydine, Ecopidin.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки и капсулы по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 г; драже по 0,01 г; таблетки ретард 0,01 г; 0,02 г; 0,04 г; капсулы ретард 0,02 г; таблетки рапид-ретард 0,02 г; драже ретард 0,02 г; капли содержат в 1 мл — 0,01 или 0,02 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Нифедипин — один из наиболее активных и широко применяемых антагонистов кальция. Фармакодинамические эффекты препарата многочисленны, но для лечения АГ имеет значение его способность снижать тонус периферических сосудов артериолярного ложа, уменьшать ОПСС. Практически не влияет на сократительную способность миокарда. Отрицательное ино- и хронотропное действие нифедипина, проявляющееся в опытах на изолированном сердце, в целостном организме, как правило, не проявляется. В ответ на вызываемое нифедипином понижение ОПСС и АД возбуждаются барорецепторы, что сопровождается рефлектор-

ным возбуждением симпатической нервной системы, стимуляцией β_2 -адренорецепторов сердца, повышением ЧСС и сократительной способности миокарда и даже увеличением сердечного выброса. Таким образом, в целостном организме кардиодепрессивное действие нифедипина практически не проявляется. В связи с этим сердечная недостаточность и отек легких, как правило, на фоне приема нифедипина не усугубляются, и эти состояния не являются противопоказаниями к его назначению (с соответствующим учетом дозы).

После приема внутрь препарат довольно быстро абсорбируется из ЖКТ (90 % и более), создавая терапевтические концентрации через 30 мин (при сублингвальном приеме — через 10 мин). При применении различных пероральных форм нифедипина достижение максимальной концентрации препарата может варьировать от 1 до 6 ч (из-за задержки растворения лекарственной формы в ЖКТ). Период полувыведения нифедипина 4-5 ч, но иногда может составлять порядка 1,5-2 ч. При приеме таблеток с оболочкой скорость всасывания ниже, чем скорость выведения. В этом случае период полувыведения в действительности отражает всасывание нифедипина, а не его выведение (феномен flip-flop). Период полувыведения быстрорастворимых капсул нифедипина близок к периоду полувыведения при его внутривенном введении. Для ускорения эффекта препарат можно разжевать. Гипотензивный эффект нифедипина не коррелирует с его концентрацией в плазме крови. Экскреция препарата осуществляется в основном почками.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, стабильная стенокардия напряжения, стенокардия Принцметала.

Применение. В качестве АГЛС нифедипин назначают в начальной дозе по 0,01 г 3-4 раза в сутки. В случае недостаточной эффективности препарата дозу увеличивают до 0,02 г в 3-4 приема. При тяжелой артериальной гипертонии на короткое время дозу можно увеличить до 0,03 г на прием (3-4 раза в день). Максимальная суточная доза — 0,12 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность, кардиогенный шок, выраженная сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Возможны гиперемия кожных покровов, ощущение тепла, головная боль, снижение сенсомо-

торных реакций, тошнота, отеки голеней, кожная сыпь, тахикардия, артериальная гипотония, увеличение суточного диуреза. При длительном приеме нифедипина в больших дозах возможны парестезии, боли в мышцах, тремор, расстройства зрения, диспептические явления. В редких случаях у больных с сопутствующей ИБС, могут усиливаться приступы стенокардии (феномен “коронарного обкрадывания”, см. далее), а также ухудшение состояния функции печени и почек. Описаны единичные случаи лейкопении, тромбоцитопении, развития гиперплазии десен, гинекомастии.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении нифедипина являются сердечно-сосудистые расстройства, по данным ВОЗ — аллергические реакции, сердечно-сосудистые расстройства, нарушения со стороны ЦНС, нарушения функции дыхания, по данным Американской фармацевтической ассоциации — аллергические реакции, нарушения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистые расстройства.

О с о б ы е у к а з а н и я. Следует избегать назначения высоких доз препарата больным с нарушениями функции печени и почек. При остром инфаркте миокарда необходимо помнить о возможном развитии феномена “коронарного обкрадывания”, в связи с чем назначение нифедипина в этом случае должно строго контролироваться врачом. В начале лечения нифедипином лица операторского труда должны соблюдать осторожность. Необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Потенцирование гипотензивного действия
α_1 -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
α_2 -адреномиметики	Потенцирование гипотензивного действия
Антигипертензивные препараты	Потенцирование гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного и антиангинального действия; в отдельных случаях возможно развитие выраженной артериальной гипотонии и сердечной недостаточности
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови

Клиническая фармакология антигипертензивных
лекарственных средств

Диуретики (салуретические)	Потенцирование гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Потенцирование гипотензивного действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Потенцирование гипотензивного действия
Органические нитраты	Усиление антиангинального и гипотензивного действия нифедипина. Терапевтическая ценность этой комбинации значительно снижается из-за усиления рефлекторной тахикардии и возможности развития артериальной гипотензии. Нерациональная комбинация (за исключением случаев исходной брадикардии)
Препараты кальция	Антагонизм; уменьшение эффектов нифедипина
Ранитидин	Повышение концентрации нифедипина в плазме крови, усиление гипотензивного действия
Рифампицин	Рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм нифедипина, что может привести к ослаблению его эффективности
Симпатолитики	Потенцирование гипотензивного действия
Теофиллин	Повышение концентрации теофиллина в плазме крови
Фенитоин	Увеличивается концентрация фенитоина в крови вследствие вытеснения его из связи с белками плазмы крови
Хинидин	Повышение концентрации хинидина, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении у больных с угнетением функции левого желудочка
Циметидин	Повышение концентрации нифедипина в плазме крови, усиление гипотензивного действия

Амлодипин (международное название — amlodipine)

Фирменные названия: Amdepin, Norvasc, Amllo, Stamlo.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 и 0,01 г.

Фармакологические свойства. Уменьшает ОПСС за счет уменьшения тонуса гладких мышц периферических арте-

рий. Не вызывает рефлекторной тахикардии. У больных с АГ разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и в положении стоя.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, ИБС.

Применение. Для лечения артериальных гипертензий назначают в начальной дозе 0,005 г 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции больного эта доза может быть увеличена до 0,01 г в сутки на один прием.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к производным дигидропиридина.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, усталость сонливость, головокружение, отеки, тошнота, гиперемия, диспепсия.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении амлодипина являются сердечно-сосудистые расстройства, по данным ВОЗ — сердечно-сосудистые расстройства, аллергические реакции, нарушения функции дыхания, по данным Американской фармацевтической ассоциации — сердечно-сосудистые расстройства, нарушения со стороны ЦНС.

Особые указания. Препарат с осторожностью назначают при нарушениях функции печени. Безопасность применения амлодипина при беременности и лактации не установлена.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
β-адреноблокаторы	Потенцирование антиангинального и гипотензивного действия, устранение рефлекторной тахикардии, вызываемой амлодипином. Рациональная антиангинальная и гипотензивная комбинация
Органические нитраты	Потенцирование антиангинального действия. Терапевтическая ценность комбинации значительно снижается из-за усиления рефлекторной тахикардии и возможности развития артериальной гипотензии. Нерациональная комбинация (за исключением случаев исходной брадикардии)

Дилтиазем (международное название — diltiazem)

Фирменные названия: Aldizem, Altiazem RR, Angizem, Apo-Diltiaz, Blocalcin, Herbesser, Diazem, Dilacor XR, Delay Tiazem SR, Dilzem, Dilzem for injection, Dilzem retard, Diltiazem, Diltiazem hydrochlorid, Diltiazem-ratiopharm, Diltiazem-Teva, Dilrene, Cardil, Cortiazem Retard, Novo-Diltiazem, Tiakem, Etizem.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,03; 0,06; 0,09 и 0,12 г; таблетки ретард по 0,06; 0,09 и 0,12 г; капсулы по 0,03 и 0,06 г; капсулы ретард 0,09; 0,12; 0,18; 0,2 и 0,3 г; сухое вещество для инъекций во флаконах, содержащих по 0,01 г и 0,025 г вещества.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Преимущественно влияет на сократительную активность мышечной стенки сосудов, хотя по фармакологическому действию он ближе к верапамилу, чем к нифедипину. Для снижения АД имеет значение способность дилтиазема уменьшать тонус гладких мышц периферических сосудов и ЧСС. Препарат не оказывает существенного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений при их нормальных исходных значениях. Препарат не оказывает существенного угнетающего влияния на сократимость миокарда, что позволяет назначать его больным со снижением сократимости левого желудочка.

Абсорбция из ЖКТ составляет около 80 %; препарат подвергается биотрансформации при “первом прохождении” через печень. Биодоступность составляет около 40 %. Максимальная концентрация дилтиазема в плазме крови отмечается через 2-3 ч после приема внутрь (после приема таблеток ретард — через 3-4 ч). Связывание препарата с белками плазмы — 80 %. Период полувыведения для таблеток — 3-5 ч (для таблеток ретард — 5-7 ч). Длительный прием приводит к кумуляции дилтиазема и его основного метаболита (деацетилтиазема), концентрация которого может быть выше, чем препарата. После приема внутрь отмечается двойной пик концентрации дилтиазема — через 3 и 5 ч, что связано с гепатоэнтеральной циркуляцией. Препарат выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов и лишь 2-4 % в неизмененном виде. Совместное применение дилтиазема с препаратами, являющимися индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, бутидион и др.), может привести к снижению концентрации дилтиазема в плазме крови.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ, стабильная и нестабильная стенокардия, стенокардия Принцметала, суправентрикулярная тахикардия.

Применение. Назначают препарат по 0,03 г 4 раза в сутки до еды. При недостаточной эффективности суточную дозу препарата можно постепенно (с интервалом 1-2 суток) повышать до 0,24-0,36 г.

Противопоказания. Синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II-III степени, синусовая брадикардия, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможно появление пастозности, отеков голеней и стоп, а также возникновение аритмий. В отдельных случаях у больных с застойными явлениями в легких возможно развитие острого инфаркта миокарда. Могут отмечаться головная боль, повышенная утомляемость, тошнота, крапивница, зуд.

Передозировка. Брадикардия, нарушения AV-проводимости, артериальная гипотензия.

Особые указания. Необходимо соблюдать осторожность при назначении дилтиазема больным со склонностью к брадикардии, имеющим на ЭКГ удлинённый интервал P-R.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Амиодарон	Опасность остановки сердца. Комбинация недопустима
Анестетики	Усиление угнетающего влияния анестетиков на сократимость, проводимость и автоматизм сердца
Антагонисты кальция	Комбинированное применение дилтиазема с другими антагонистами кальция может вызвать нарушения атриовентрикулярной проводимости, выраженную гипотонию, брадикардию, сердечную недостаточность
Антиаритмические препараты	Комбинированное применение дилтиазема с антиаритмическими препаратами может вызвать нарушения атриовентрикулярной проводимости, выраженную гипотонию, брадикардию, сердечную недостаточность

Клиническая фармакология антигипертензивных лекарственных средств

β-адреноблокаторы	Не рекомендуется одновременное применение β-адреноблокаторов и парентеральное использование дилтиазема. Наблюдается выраженный отрицательный хронотропный (вплоть до остановки сердца), инотропный (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности) и дромотропный (вплоть до полной АВ-блокады) эффект. Вероятность резко возрастает при исходных нарушениях функции сердца и при внутривенном введении препаратов на фоне курсового приема β-адреноблокаторов. Опасная комбинация, хотя ее применение может быть оправдано при лечении нарушений ритма, тяжелых форм стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахикардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью. Необходим контроль сократимости, проводимости и ЧСС
Диазепам	Снижение концентрации дилтиазема в плазме крови
Диуретики (тиазидные)	Потенцирование гипотензивного действия
Карбамазепин	При комбинировании дилтиазема с карбамазепином может повышаться концентрация последнего в плазме крови за счет подавления его метаболизма. Увеличивается вероятность проявления токсического действия карбамазепина. Необходима коррекция дозы карбамазепина
Органические нитраты	Потенцирование антиангинального и гипотензивного действия, уменьшается рефлекторная тахикардия, вызываемая органическими нитратами. Рациональная комбинация
Сердечные гликозиды	Комбинированное применение дилтиазема с сердечными гликозидами может вызвать нарушения атриовентрикулярной проводимости, выраженную гипотонию, брадикардию, сердечную недостаточность. При одновременном применении дилтиазема и сердечных гликозидов следует учитывать возможность угнетающего действия на функцию синусового узла. Комбинация дилтиазема с сердечными гликозидами является потенциально опасной
Фенобарбитал	Снижение концентрации дилтиазема в плазме крови

Фуросемид	Раствор дилтиазема химически несовместим с раствором фуросемида
Хинидин	Возрастание риска развития аритмии
Циклоспорин	При комбинировании дилтиазема с циклоспорином может повышаться концентрация последнего в плазме крови
Циметидин	Увеличение концентрации дилтиазема в плазме крови

2.7. Лекарственные средства, влияющие на функциональное состояние ренин-ангиотензиновой системы

В настоящее время в клинической практике используются две группы ЛС, изменяющих функциональное состояние РАС: ИАПФ и блокаторы АПГ первого типа (АПГ1). В стадии клинических испытаний находятся представители ингибиторов синтеза и/или высвобождения ренина — эналкирен, ремикирен и занкирен. Внедрение (в перспективе) этих ЛС в практику расширит возможности врача в плане контроля над участием РАС в формировании и прогрессировании АГ.

2.7.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Около 30 лет назад было обнаружено, что смесь пептидов из яда бразильской гадюки способна ингибировать АПФ в легких собаки. Дальнейшие исследования привели к синтезу в 1974 году первого ИАПФ — каптоприла. Внедрение в клиническую практику в 70-80-е гг. XX ст. ИАПФ — одно из главных достижений в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. В течение последних 10 лет ИАПФ являются препаратами первого ряда в лечении ХСН. В литературе встречаются различные названия этой группы веществ: ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Следует отметить, что все они правомочны.

РАС занимает одно из ключевых мест в гуморальной биохимической регуляции тонуса сосудов и АД (рис. 2.1). Суть ее

определяется тем, что в ответ на высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками при ишемии почек происходит отщепление от субстрата ангиотензиногена биологически малоактивного декапептида АТ_I, который под влиянием АПФ (ангиотензин-*I*-конвертирующий фермент или киназа II) трансформируется в один из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов — октапептид АТ_{II}. Данное превращение происходит в результате отщепления ферментом двух аминокислотных остатков от C-концевого участка молекулы АТ_I. Другая функция АПФ заключается в инактивации брадикинина (в этом случае говорят о киназе): после отщепления двух аминокислотных остатков от C-концевого участка молекулы брадикинина он утрачивает свою биологическую активность. Роль ККС в регуляции сосудистого тонуса проявляется вазодилатирующими эффектами как собственно брадикинина, так и за счет усиления высвобождения последним вазодилатирующих простагландинов (ПГЕ₂ и ПGI₂) и эндотелиального фактора расслабления, а также уменьшением образования мощного вазоконстриктора эндотелина-*I*. Таким образом, АПФ и киназа-II — это различные названия одного и того же фермента, которые используются в зависимости от того, идет речь о РАС или о ККС.

Образующийся в кровяном русле АТ_{II} оказывает влияние на органы и ткани путем взаимодействия со специфическими рецепторами (рис. 2.1). В настоящее время идентифицированы два основных типа рецепторов АТ_{II} — АТ₁ и АТ₂. Основные эффекты АТ_{II}, приводящие к повышению АД и морфологическим изменениям внутренних органов, реализуются через АТ₁-Р. В частности, воздействие АТ_{II} на АТ₁-Р различных органов вызывает следующие эффекты:

- ❖ *сосуды*: вазоконстрикция, гипертрофия, гиперплазия, пролиферация гладкомышечных клеток; гиперпродукция фиброзной ткани в медиа; усиление проникновения ЛПНП в медиа; синтез эндотелиоцитами проагрегантов и вазоконстрикторов;
- ❖ *сердце*: положительное инотропное и хронотропное действие, гипертрофия кардиомиоцитов; фиброз стромы; стимуляция апоптоза;
- ❖ *надпочечники*: стимуляция синтеза и высвобождение альдостерона и катехоламинов;

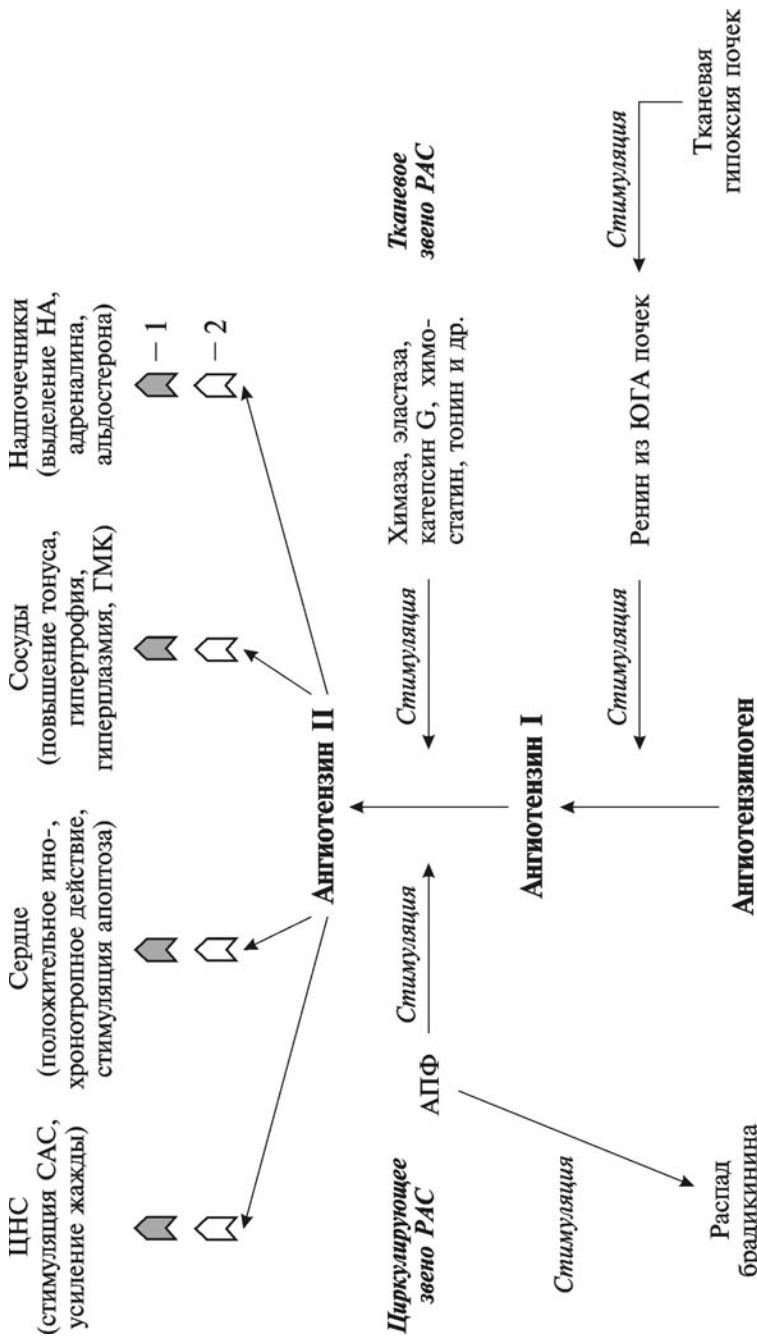


Рис. 2.1. Значение ренин-ангиотензиновой системы в формировании артериальной гипертензии: 1 — рецепторы ангиотензина II первого типа; 2 — ангиотензин II

- ❖ *почки*: реабсорбция натрия и воды в канальцах; гипертрофия и пролиферация мезангия; калийурез, торможение секреции ренина;
- ❖ *ЦНС*: стимуляция секреции антидиуретического гормона и кортикотропина;
- ❖ повышение активности САС.

Применение ИАПФ обеспечивает антигипертензивное действие не только за счет снижения активности процесса трансформации АТ_I в АТ_{II} и, следовательно, уменьшения эффектов АТ_{II}, но и за счет уменьшения деградации брадикинина и усиления его действия (повышение активности ККС, выполняющей вазодилатирующую функцию). Кстати, именно накоплением брадикинина объясняется один из самых частых побочных эффектов ИАПФ — сухой кашель (рис. 2.2), который наблюдается у 25 % больных, а по некоторым данным — у 44 %. Накоплением брадикинина при использовании ИАПФ объясняется увеличение высвобождения простагландинов (ПГЕ₂ и ПGI₂) и эндотелиального фактора расслабления, которые оказывают натрийуретическое и сосудорасширяющее действие. Одновременно уменьшается образование эндотелина-I.

При АГ также имеют значение физиологические эффекты АТ_{II}, которые реализуются через АТ₂-Р, а именно вазодилатация и торможение пролиферации кардиомиоцитов, фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Таким образом, АТ_{II} при стимуляции АТ₂-Р частично ослабляет собственные эффекты, связанные со стимуляцией АТ₁-Р. Считают, что в условиях блокады АТ₁-Р гепатоцитов и клеток ЮГА почек утрачиваются механизмы отрицательной обратной связи в РАС, что приводит к реактивной активации РАС, проявляющейся повышением уровня ангиотензиногена (соответственно АТ_{II}) и ренина. Эта активация РАС в условиях блокады АТ₁-Р рассматривается как позитивный момент, поскольку начинают преобладать механизмы стимуляции АТ₂-Р. В то же время рассчитывать на весомый вклад этого механизма в условиях блокады АТ₁-Р, видимо, не следует, поскольку избыток АТ_{II} способен нивелировать действие блокатора АТ₁-Р.

Устранение эффектов АТ_{II}, приводящих к повышению АД и, в конечном счете, к АГ может быть прервано на различных

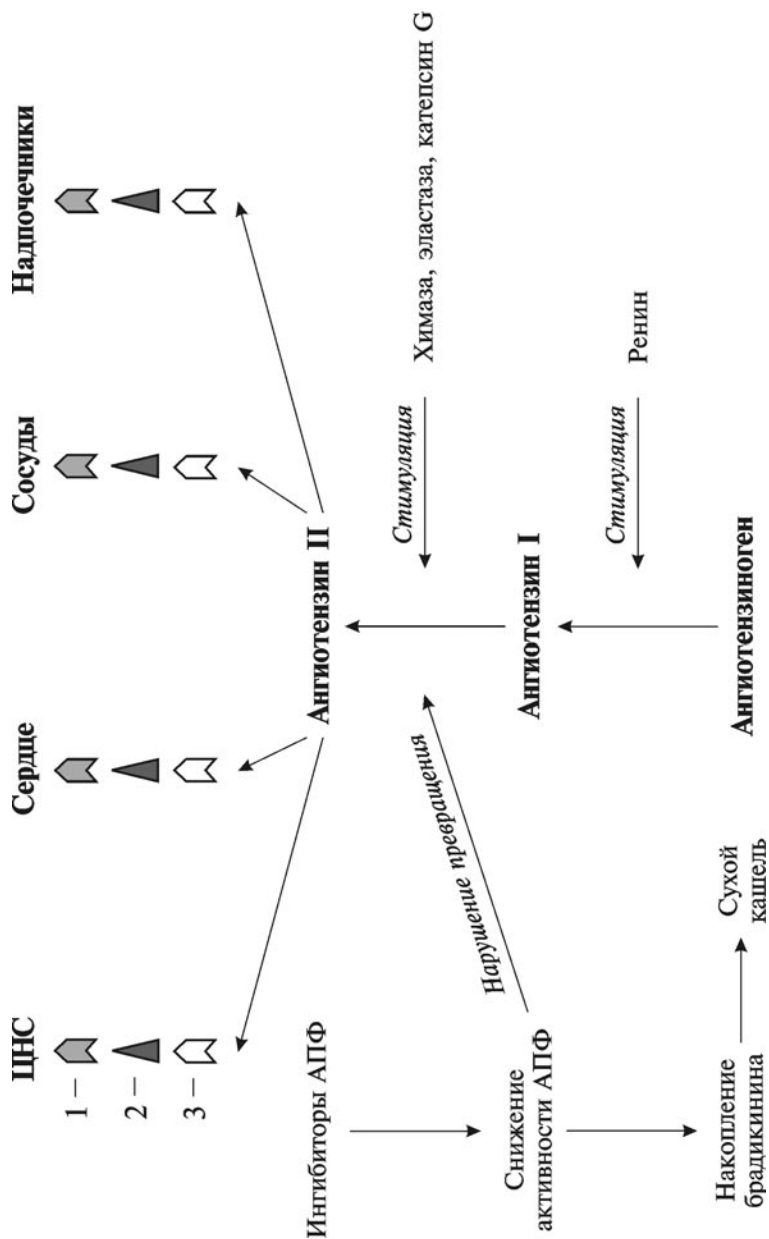


Рис. 2.2. Фармакологическое моделирование активности ренин-ангиотензиновой системы: 1 — рецепторы ангиотензина II первого типа; 2 — блокатор рецепторов ангиотензина II первого типа; 3 — ангиотензин II

уровнях: снижение активности АПФ и блокада АТ1-Р (рис. 2.2). В то же время следует учитывать, что образование АТII осуществляется не только с участием АПФ. В этом процессе принимают участие специфические серологические протеиназы (химазы), например, сердечная химаза (сериновая протеиназа), тонин, катепсин G, эндотелиальная клеточная пептидилпептидаза, почечная карбоксипептидаза и др. Понимание того, что тканевое содержание АТ II в значительно большей степени является важным в определении степени активности РАС, нежели его концентрация в плазме крови, определило необходимость пересмотра организации РАС. В конце 1980-х гг. была сформулирована концепция двухкомпонентности РАС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья, имеющие определенные функциональные различия.

Циркулирующее звено РАС является системой “быстрого реагирования” и обеспечивает кратковременный контроль, а также длительное регулирующее влияние за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Чрезмерная активность циркулирующего звена РАС, возникающая при АГ, как правило, снижается до исходного уровня при достижении клинической компенсации. Тканевое (локальное) звено РАС, представленное в различных органах, является системой исключительно длительного реагирования, обеспечивающей тоническое, медленное модулирующее действие на структуру и функцию органов и тканей. Их активность остается высокой в сердце и почках даже в случае нормализации концентраций ренина и АТII в плазме крови.

Таким образом, при использовании средств, снижающих активность АПФ — ИАПФ (каптоприл, эналаприл и др.), полностью устранить образование АТII не представляется возможным. В то же время устранение активации РАС при блокаде АТ1-Р может быть обеспечено использованием ИАПФ. Следовательно, для устранения чрезмерной активности РАС рациональным представляется комбинированное применение ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-Р.

Важно понимать, что ИАПФ за счет угнетения активности последнего способствуют уменьшению преобразования ангиотензина-I в АТII (т.е. предотвращают синтез АТII). Это приводит к разобщению цепочки ренин — ангиотензин — альдостерон и снижению влияния этого механизма поддержания высокого АД.

Возникающее в результате этого уменьшение образования и высвобождения альдостерона приводит к повышению натрийуреза (за счет уменьшения реабсорбции в канальцевом аппарате почек); выведение Na^+ из организма не сопровождается потерей K^+ , что может способствовать увеличению концентрации K^+ при длительном применении ингибиторов АПФ. Потеря Na^+ организмом, в частности тканями сосудов, приводит к снижению чувствительности сосудов к АТII, что в свою очередь обеспечивает повышение эффективности ингибиторов АПФ. Это объясняет целесообразность их комбинирования с диуретическими средствами или назначения гипонатриевой диеты. ИАПФ в свою очередь предотвращают повышение синтеза АТII, возникающее вследствие увеличения синтеза ренина, обусловленное потерей натрия (например, при использовании диуретиков).

Следовательно, для потенцирования антигипертензивного действия ИАПФ, их комбинирование с диуретиками рационально, но не рекомендуется использовать калийсберегающие диуретики, так как это увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Каптоприл (международное название — Captopril)

Фирменные названия: Alkadil, Angiopril, Apo-Capto, Capoten, Captopril, Katopil, Novo-Captopril, Rilcapton, Systopril, Tensio-min.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,0125 г; 0,025 г; 0,05 и 0,1 г.

Рациональность совместного использования каптоприла и тиазидных диуретиков нашла свое воплощение в создании таких комбинированных препаратов, как **Капозид (Capozide)** (0,025 г каптоприла и 0,025 г гидрохлортиазида); **Capozide 50, Каптопрес-Дарница** (0,05 г каптоприла и 0,025 г гидрохлортиазида); **Капотиазид-КМП** (0,05 г каптоприла и 0,0125 г гидрохлортиазида).

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Каптоприл, ингибируя АПФ, уменьшает образование АТII и ослабляет его вазоконстрикторное действие, а также вызываемое АТII повышение секреции альдостерона. Каптоприл замедляет инактивацию брадикинина. Вызывая снижение тонуса артериол и венозных сосудов, понижает ОПСС, что способствует снижению АД. Пре-

парат уменьшает пред- и постнагрузку сердца, снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

Для фармакокинетики каптоприла характерна быстрая абсорбция из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема; при приеме препарата с пищей всасывание снижается на 30-40 %. В связи с этим лучше назначать каптоприл за 1 ч до еды. Метаболиты каптоприла не обладают фармакологической активностью, однако могут трансформироваться обратно в каптоприл. Элиминация препарата осуществляется преимущественно (75 %) через почки, что может привести к его кумуляции в организме при нарушении их выделительной функции. Остальные 25 % препарата выводятся через ЖКТ. В суточной моче обнаруживают 38 % неизмененного каптоприла и 62 % метаболитов. Период полувыведения каптоприла от 45 мин до 2 ч, его метаболитов — 9-12 ч. Препарат проникает через плацентарный барьер, в низких концентрациях (менее 1 % концентрации в плазме крови) определяется в материнском молоке.

Показания к применению. Различные формы АГ, в том числе резистентные к другим АГЛС. Используют препарат при почечных и реноваскулярных артериальных гипертониях, а также при сахарном диабете или бронхиальной астме.

Применение. Как правило, начинают с назначения 0,0125 г 3 раза в сутки в течение 2 недель; при недостаточном гипотензивном эффекте дозу увеличивают до 0,05 г 3 раза в сутки. Суточная доза обычно составляет 0,15 г, которую не рекомендуется превышать. При реноваскулярной и почечной гипертонии каптоприл назначают по 0,00625-0,0125 г 3 раза в сутки с возможным увеличением дозы до 0,0125 г в 3-4 приема. При сниженной функции почек суточную дозу уменьшают в зависимости от значений клиренса креатинина. При сердечной недостаточности также целесообразно начинать прием каптоприла с дозы 0,00625 г в 2-3 приема, затем постепенно увеличивать дозу. В случаях выраженного нарушения функции почек применение препарата следует начинать с более низких доз (0,00625 г в 2-3 приема), а увеличение дозы должно проводиться осторожно и постепенно. Перед началом терапии, а затем ежемесячно следует контролировать уровень протеинурии. Если протеинурия превышает 1 г/сут или прогрессивно нарастает, то продолжение лече-

ния препаратом должно быть тщательно обосновано. Детям суточную дозу назначают из расчета 0,001-0,002 г на килограмм массы тела.

Противопоказания. Выраженное нарушение функции почек, азотемия, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, состояние после трансплантации почки, первичный гиперальдостеронизм, стеноз устья аорты, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться нефротический синдром, протеинурия, преходящая выраженная артериальная гипотония, тахикардия, нейтропения и агранулоцитоз. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются анорексия, ощущение металлического и соленого вкуса во рту, афтозный стоматит, тошнота, рвота, гастралгии, диарея, запоры, увеличение активности печеночных трансаминаз, холестаза. Также возможны головная боль, головокружение, нарушение сна, парестезии, экзантема, отек Квинке, увеличение остаточного азота, креатинина, калия в сыворотке крови.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении каптоприла являются нарушения функции дыхания, аллергические реакции, по данным ВОЗ — гастроинтестинальные нарушения, нарушения со стороны ЦНС, нарушения функции дыхания, нарушения электролитного баланса и нефрологические, сердечно-сосудистые расстройства, по данным Американской фармацевтической ассоциации — офтальмологические расстройства.

Особые указания. Побочные эффекты чаще отмечаются у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, поэтому у таких больных следует регулярно контролировать состав крови и функцию почек.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Азатиоприн	Возрастание риска возникновения нейтропении и других гематологических осложнений
Алкоголь	Усиление действия алкоголя; риск развития гипотонии

Клиническая фармакология антигипертензивных
лекарственных средств

Аллопуринол	Повышается риск развития нейтропении и/или синдрома Стивенса-Джонсона
α_1 - и β -адреномиметики	Ослабление гипотензивного действия каптоприла
α_1 -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
α_2 -адреномиметики	Потенцирование гипотензивного действия
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
Диуретики (калийсберегающие)	Риск развития гиперкалиемии, особенно у больных с ХПН
Диуретики (тиазидные)	Потенцирование гипотензивного действия
Иммунодепрессанты	Возрастает риск возникновения нейтропении и других гематологических осложнений
Инсулин и пероральные противодиабетические средства	Усиление сахароснижающего действия инсулина и пероральных противодиабетических средств
НПВП	Снижение антигипертензивного действия. В случае необходимости использования НПВП следует применять парацетамол, который не взаимодействует с каптоприлом
Нимодипин	Возможны нарушения сердечного ритма. Может усиливаться застойная сердечная недостаточность
Органические нитраты	Потенцирование гипотензивного действия
Периферические вазодилататоры	Потенцирование гипотензивного действия
Препараты лития	Повышается концентрация лития в плазме крови. Уменьшается почечная экскреция лития, и вследствие этого увеличивается его токсичность. Нежелательная комбинация
Препараты, содержащие калий	Возрастает риск развития гиперкалиемии
Пробенецид	Снижение выведения каптоприла почками
Прокаинамид	Повышается риск развития нейтропении и/или синдрома Стивенса-Джонсона
Средства для общей анестезии (ингаляционные)	Вероятно значительное снижение АД
Циклофосфамид	Возрастание риска возникновения нейтропении и других гематологических осложнений
Циметидин	Возможность развития периферической нейропатии
Эстрогены	Ослабление эффекта каптоприла

Эналаприл (международное название — enalapril)

Фирменные названия: Apo-Enalapril, Berlipril 5, Vasolapril, Kalpiren, Prilenap, Renites, Ednit, Enalapril, Enam, Enap, Envas.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,005 г; 0,01 и 0,02 г; 0,125 % раствор в ампулах по 1 мл.

Создан комбинированный препарат, содержащий эналаприла малеат (0,01 г) и гидрохлортиазид соответственно 0,025 и 0,0125 г (Co-renites, Enap H, Enap HL).

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Уменьшая образование АТII, снижает ОПСС, что способствует снижению АД. Снижение ОПСС и уменьшение МОС уменьшают пред- и постнагрузки сердца. Эналаприл, возможно, в несколько раз активнее каптоприла и его активность сохраняется в течение 24 ч на 25 % и более. После приема внутрь около 60 % принятой дозы абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается через 3-4 ч после приема. После абсорбции из ЖКТ препарат подвергается гидролизу, в результате чего образуется эналаприлат, обладающий выраженной фармакологической активностью. Таким образом, эналаприл, по сути, является неактивным “пролекарством”. Через 4 дня после начала приема препарата период полужизни эналаприла стабилизируется и составляет 11 ч.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. АГ любой степени тяжести (в том числе реноваскулярная).

П р и м е н е н и е. Начальная доза составляет 0,005 г, которая назначается 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 0,01-0,02 г в 2 приема. Поддерживающая доза, как правило, — не более 0,02 г в сутки, хотя для большинства пациентов может быть 0,005-0,01 г в 1 прием. При реноваскулярной гипертонии эналаприл назначают в дозе 0,005 г в сутки или меньше; в дальнейшем дозу постепенно увеличивают. Максимальная суточная доза — 0,04 г, реже — 0,08 г в 2 приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Для лечения тяжелой АГ в условиях стационара возможно внутривенное введение препарата в дозе 0,00125 г; продолжительность введения — 5 мин, кратность — каждые 6 ч. Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин разовая доза — 0,000625 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и другим ИАПФ, ангионевротический отек в анамнезе, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Большинство побочных эффектов имеют временный характер и не требуют отмены препарата. Иногда возникают головокружение, головная боль, усталость, повышенная утомляемость, тошнота, сухой кашель. Возможно развитие ортостатической гипотонии. Редко отмечаются боли в области сердца, сердцебиение, боли в животе, диарея, кожная сыпь, отек Квинке, нарушение функции почек (протеинурия) и печени (повышение активности печеночных трансаминаз, а также концентрации билирубина в плазме крови), нейтропения, мышечные судороги. При использовании высоких доз может наблюдаться бессонница, депрессия, парестезии, выпадение волос, импотенция.

По данным ГФЦ МЗ Украины, ведущими системными расстройствами в результате развития ПД при применении эналаприла являются нарушения функции дыхания, аллергические реакции, сердечно-сосудистые расстройства, по данным ВОЗ — аллергические реакции, нарушения функции дыхания, нарушения со стороны ЦНС, по данным Американской фармацевтической ассоциации — сердечно-сосудистые расстройства, нарушения со стороны ЦНС.

События указания. Если назначению эналаприла предшествовало лечение диуретиками, необходимо использовать меньшие дозы препарата. Пациентам с нарушением функции почек необходимо уменьшить разовую дозу эналаприла или увеличить интервал между его приемами. Больным, находящимся на гемодиализе, следует применять специально подобранную дозу препарата в те дни, когда гемодиализ не проводится.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление действия алкоголя; риск развития гипотонии
α_1 и β -адреномиметики	Ослабление гипотензивного действия эналаприла
α_1 -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия

α_2 -адреномиметики	Потенцирование гипотензивного действия
Анальгетики наркотического	Возможно усиление гипотензивного действия эналаприла
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
Диуретики (калийсберегающие)	Риск развития гиперкалиемии
Диуретики (тиазидные)	Потенцирование гипотензивного действия
НПВП	Снижение антигипертензивного действия эналаприла. Снижение противовоспалительного и обезболивающего действия НПВС
Органические нитраты	Потенцирование гипотензивного действия
Препараты лития	Возможно развитие признаков токсичности препаратов лития из-за замедления выведения лития
Препараты, содержащие калий	Возможно развитие гиперкалиемии. В случае применения такой комбинации препаратов необходим постоянный контроль уровня калия в крови
Эстрогены	Ослабление гипотензивного действия эналаприла

2.7.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Идея создания конкурентных (антагонистов) рецепторов АП II не нова, хотя ее реальное воплощение осуществлено относительно недавно. Попытка внедрения в клиническую практику саралазина (Saralasin) потерпела неудачу. Связано это с тем, что данный препарат, имеющий структурное сходство с АП II, не был лишен свойств агониста рецепторов АП II, т.е. он является парциальным агонистом/антагонистом. Это проявляется тем, что вместо ожидаемой блокады рецепторов АП II и соответственно снижения АД при определенных условиях (повышенная чувствительность рецепторов и др.) возникает АП II-подобное действие и повышение АД. В начале 1990-х гг. в клиническую практику вошел лозартан, первый антагонист рецепторов АП II, относящихся к АП I-типу.

Фармакодинамика ИАПФ и блокаторов АП I-Р во многом сходна. Это связано с тем, что представители этих групп ЛС в

конечном итоге уменьшают эффекты АПГ. В то же время следует понимать, что блокаторы АТ1-Р устраняют эффекты АПГ, образующегося как в циркулирующем звене РАС, так и в тканевом (рис. 2.2). ИАПФ не способны препятствовать эффектам АПГ в тканевом звене РАС, так как образование АПГ в нем осуществляется альтернативными (без участия АПФ) путями.

Целесообразность комбинированного применения ИАПФ и блокаторов АТ1-Р очевидна. Благодаря комбинации представителей этих групп препаратов появляется возможность практически полного фармакологического контроля над активностью РАС.

Лозартан (международное название — losartan)

Фирменное название: Cozaar.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,05 г.

Под названием **Huzaar** выпускается препарат комбинированного состава (0,05 г лозартана и 0,0125 г гидрохлортиазида).

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Избирательно блокирует АТ1-Р, через которые АПГ реализует свои многочисленные эффекты. В результате этого понижается тонус гладких мышц сосудов, уменьшается ОПСС, выработка альдостерона, катехоламинов и т.п. Максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 3-6 недель после начала терапии.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Эссенциальная и симптоматическая АГ.

П р и м е н е н и е. Начальная доза препарата, а также поддерживающая доза для большинства больных составляет 0,05 г 1 раз в день. В случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена до 0,01 г 1 раз в сутки. Больным, у которых назначению лозартана предшествовало лечение диуретиками, обычно назначают 0,025 г в сутки. Также более низкая доза (0,025 г в сутки) назначается больным с циррозом печени, так как концентрация лозартана в этом случае значительно повышается. Нет необходимости коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Повышенная чувствительность к лозартану, период беременности и кормления грудью.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Препарат в большинстве случаев хорошо переносится. Возникающие побочные эффекты (головокружение, кожная сыпь), связанные с приемом лозарта-

на, носят преходящий характер и не требуют отмены препарата. Крайне редко наблюдается ангионевротический отек, включая отек лица, губ и языка. В контролируемых клинических испытаниях в 1,5 % случаев отмечалась гиперкалиемия. Сведения о передозировке у людей ограничены; наиболее вероятное проявление передозировки — гипотензия и тахикардия. В случае возникновения гипотензии необходимо проводить поддерживающую терапию.

О с о б ы е у к а з а н и я. Во втором и третьем триместрах беременности препараты, воздействующие на РАС, могут вызвать смерть плода. В связи с этим в период беременности прием лозартана следует немедленно прекратить. Нет данных об экскреции препарата с грудным молоком. Имея в виду возможное вредное воздействие на грудного ребенка, следует принять решение либо о прекращении кормления, либо о прекращении лечения препаратом, принимая во внимание важность препарата для матери.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Диуретики	Увеличение риска развития чрезмерной гипотензии у пациентов с дегидратацией

2.8. Вазодилататоры

Средства, вызывающие вазодилатацию можно разделить на следующие группы:

- ❖ прямые вазодилататоры;
- ❖ антагонисты кальция;
- ❖ блокаторы α_1 -адренорецепторов.

Среди прямых вазодилататоров можно выделить средства, оказывающие действие на артериолы (гидралазин, миноксидил и др.). Имеются средства с выраженным венодилатирующим действием (нитроглицерин, молсидомин), которые, увеличивая венозную емкость, способствуют уменьшению венозного возвра-

та к сердцу. За счет этого снижается давление в малом круге кровообращения и давление заполнения левого желудочка. В качестве АГЛС они не используются, но применяются как антиангинальные средства. Натрия нитропруссид оказывает как вено-, так и артериодилатирующее действие.

В качестве самостоятельных средств лечения артериальных гипертензий в настоящее время вазодилататоры используются в значительно меньшей степени, чем раньше. Некоторые из них являются препаратами выбора для лечения гипертонического криза. В настоящем учебнике представлены вазодилататоры, имеющие сегодня клиническое значение.

Гидралазин (международное название — hydralazine)

Фирменные названия: Apressinum, Apressoline, Depressan.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки и драже по 0,01 г; 0,025 г; 0,05 и 0,1 г; 2 % раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Снижает тонус гладких мышц артериол за счет угнетения активности ферментов, участвующих в транспорте и депонировании АТФ. Кроме того, гидралазин изменяет метаболизм углеводов, уменьшает потребление кислорода в гладких мышцах артериол, а также ослабляет взаимодействие актина и миозина. В результате снижается ОПСС; гипотензивный эффект развивается через 20-30 мин после приема внутрь и сохраняется 3-8 ч. При внутривенном введении эффект наступает через 10-20 мин, продолжительность действия в этом случае такая же. При парентеральном использовании препарата особенно повышается ССС и увеличивается ЧСС за счет стимуляции β -адренорецепторов сердца, что может привести к повышению давления в легочной артерии и усугубить состояние больных с ИБС и митральным пороком. Препарат способствует повышению активности ренина плазмы крови, а также возбуждает симпатическую нервную систему (за счет понижения АД) и непосредственно стимулирует β -адренорецепторы, что определяет увеличение синтеза ренина в ЮГА и задержку Na^+ и воды в организме.

Препарат хорошо (до 90 %) абсорбируется из ЖКТ; максимальная концентрация в плазме крови определяется через 3-4 ч. Один из путей метаболизма гидралазина — N-ацетилирование. В

связи с этим у людей с медленным ацелированием возможны развитие побочных эффектов (за счет высокой концентрации препарата при обычном режиме дозирования) со стороны ССС и проявление токсичности гидралазина. У больных с быстрым ацелированием обычные дозы препарата могут быть не эффективны. Для индивидуального дозирования гидралазина необходимо определять у больных статус ацелирования. Период полувыведения препарата — 1-4 ч; 75-80 % выводится почками, остальное количество — через ЖКТ.

Показания к применению. Эссенциальная и симптоматическая АГ.

Применение. Начинают лечение препаратом с назначения 0,01 г или 0,025 г 2-4 раза в день. Если гипотензивный эффект недостаточный, то через 2-4 дня дозу увеличивают. Суточная доза обычно составляет 0,1-0,2 г; максимально допустимая доза — 0,4 г в сутки.

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка, периферическая нейропатия.

Побочные эффекты. Головокружение, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, “заложенность” носа, парестезии, отеки, тахикардия, судороги, полиневриты. Иногда наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения.

Особые указания. Развитие полиневритов может быть устранено назначением пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) в дозе 0,025-0,05 в день. При длительном лечении гидралазином (6-24 мес.) у больных с медленным ацелированием и нарушением выделительной функции почек может развиваться “гидралазиновый синдром”, напоминающий ревматоидный артрит, системную красную волчанку (“синдром лекарственной волчанки”).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антагонисты кальция	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие выраженной гипотензии
Ацebutолол	Потенцирование гипотензивного действия
Гликозиды наперстянки	Возможны опасные нарушения сердечного ритма из-за потери калия

Гуанфацин	Потенцирование гипотензивного действия
Диазоксид	Потенцирование гипотензивного действия
Диданозин	Возможно развитие периферической нейропатии
Диуретики	Потенцирование гипотензивного действия
Ингибиторы МАО	Усиление действия обоих препаратов
Глюкокортикоиды	Возможны опасные нарушения сердечного ритма из-за потери калия
НПВП	Снижение антигипертензивного действия гидролазина
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты, содержащие калий	Снижение эффекта препаратов, содержащих калий
Производные фенилэтиламина	Снижение гипотензивного действия гидролазина

Миноксидил (международное название — minoxidil)

Фирменное название: Loniten.

Форма выпуска: таблетки по 0,001 и 0,005 г.

Фармакологические свойства. Вызывает селективную релаксацию гладких мышц периферических артерий, что объясняется активацией калиевых каналов клеток. Снижение АД обусловлено уменьшением ОПСС. При применении препарата может возникнуть рефлекторная тахикардия, увеличение ударного объема, что приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. Возникающее увеличение легочного кровотока не связано с повышением давления в легочной артерии, так как сопротивление легочных сосудов снижается. Увеличивает секрецию ренина, АРП и секрецию катехоламинов; вызывает вторичный гиперальдостеронизм, что приводит к задержке Na^+ и воды в организме. Миноксидил не вызывает ортостатической гипотонии. Гипотензивный эффект проявляется через 30 мин после приема, максимальная выраженность которого отмечается через 2-3 ч. После однократного применения гипотензивное действие продолжается 24-48 ч.

Препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ — до 95 %; максимальная концентрация достигается через 30–60 мин. Период полувыведения составляет около 4 ч. Метаболизм препарата осуществляется главным образом за счет конъюгации с глюкуроновой кислотой; выводится препарат преимущественно почками. При нарушении выделительной функции почек выведение препарата не нарушается и не наблюдается его кумуляция.

Показания к применению. Артериальная гипертония с высокими стабильными значениями АД, особенно показан препарат при симптоматической гипертонии.

Применение. Начинают лечение с назначения препарата в суточной дозе 0,005 г; кратность назначения — 1–2 раза в сутки. При недостаточной эффективности препарата каждые 3 дня суточную дозу увеличивают на 0,005–0,01 г. Средняя терапевтическая доза составляет 0,02–0,04 г в сутки; максимальная суточная доза — 0,1 г (в один или несколько приемов).

Противопоказания. Феохромоцитомы (миноксидил может стимулировать секрецию катехоламинов опухолью).

Побочные эффекты. Головокружение, головная боль, анорексия, тошнота, гипертрихоз, удлинение, утолщение и усиление пигментации волос на теле.

Наличие таких свойств у миноксидила способствовало созданию самостоятельного препарата для лечения облысения (**Regaine**, 2% раствор миноксидила для наружного применения).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Снижение гипотензивного действия миноксидила
β-адреноблокаторы	Потенцирование гипотензивного действия
Гормональные контрацептивы	Снижение гипотензивного действия миноксидила
Гуанетидин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие выраженной гипотензии
Диуретики	Потенцирование гипотензивного действия
Лизиноприл	Потенцирование гипотензивного действия

Никардипин	Потенцирование гипотензивного действия. Возможно развитие выраженной гипотензии
НПВП	Снижение антигипертензивного действия миноксидила
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты для общей анестезии	Возможно развитие выраженной гипотензии
Эстрогены	Снижение антигипертензивного действия миноксидила

2.9. Диуретики

В качестве АГЛС используются салуретические средства, т.е. те, которые первично усиливают выведение почками солей и вторично — воды. Механизм салуретического эффекта связан с угнетением реабсорбции ионов различными средствами на разных уровнях канальца нефрона — структурно-функциональной единицы почек. Функция нефрона заключается в образовании первичной мочи, обязательной (проксимальной), а также факультативной (дистальной) реабсорбции гломерулярного фильтрата, в результате чего образуется вторичная моча. Процесс факультативной реабсорбции ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- и др.) и воды осуществляется в канальцевом аппарате почек, причем в разных отделах канальцев его интенсивность неодинакова. Транспорт ионов через апикальную мембрану эпителиальных клеток обеспечивается системой котранспорта, а через базальную мембрану в капилляр — Na^+ , K^+ -АТФазой за счет гидролиза АТФ. Салуретический эффект возникает за счет подавления функции котранспортной системы на апикальной мембране. В результате уменьшения реабсорбции ионов (особенно Na^+) усиливается их выведение, а с ними выводится эквивалентное количество воды, т.е. возникают салуретический и мочегонный эффекты. Интенсивность мочегонного эффекта зависит от локализации этого процесса. Он наиболее выражен при использовании петлевых диуретиков, оказывающих влияние на уровне восходящей части петли Генле. Меньший мочегонный эффект наблюдается при

применении тиазидных диуретиков, нарушающих процесс реабсорбции ионов в корковом отделе петли и начальном отделе дистальных канальцев.

Диуретики, действующие на конечные отделы дистальных канальцев, являются наименее активными салуретическими средствами. Антигипертензивная активность салуретиков не находится в прямой корреляционной зависимости от их мочегонного эффекта; по антигипертензивной активности тиазидные салуретики превосходят петлевые.

Механизм антигипертензивного действия мочегонных средств, видимо, является не только следствием потери организмом Na^+ . Тем не менее повышение натрийуреза — ведущий эффект салуретиков, обеспечивающий антигипертензивное действие. Действительно, истощение запасов Na^+ в организме приводит не только к уменьшению ОЦК, но и к уменьшению концентрации Na^+ в тканях сосудов, что способствует нарушению обмена внутриклеточного Na^+ на внеклеточный Ca^{2+} . В результате уменьшаются концентрация Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток стенки сосудов и кальцийзависимые механизмы их сокращения. Также потеря клетками Na^+ приводит к понижению чувствительности сосудов к действию эндогенных веществ, способных вызывать вазоконстрикцию (норадреналин, АТП, антидиуретический гормон, кортикостероиды и др.).

Антигипертензивный эффект салуретиков обусловлен также их способностью повышать концентрацию простагландинов путем ингибирования активности ферментов (9-кеторедуктазы и 15-гидрокси-ПГ-дегидрогеназы), инактивирующих ПГ. Влияние диуретиков на АД посредством накопления ПГ в организме подтверждается уменьшением гипотензивного эффекта при одновременном их использовании с НПВП, ингибирующими циклооксигеназу, нарушающими синтез ПГ.

Следует помнить, что при использовании салуретических средств может развиваться состояние гипонатриемии и гипокалиемии.

Это требует соответствующей тактики врача: контроль уровня калия в крови, восполнение его потери препаратами калия (панангин или аспаркам) в случае необходимости. Обычно для предупреждения гипокалиемии назначают 0,5 г калия на каждые 0,02 г гипотиазида. С целью профилактики гипокалиемии также

рекомендуют диету, богатую калием. Совместное применение с калийсберегающими диуретиками снижает вероятность возникновения гипокалиемии.

Нужен взвешенный подход к комбинированию с другими АГЛС (например, ИАПФ) у больных, получающих терапию салуретиками. В этом случае следует назначать меньшие дозы препарата (см. выше). При длительном использовании диуретиков, даже в небольших дозах, особенно если они не комбинируются с другими АГЛС, возможно развитие гиперхолестеринемии с атерогенным сдвигом липопротеидного спектра крови (увеличение концентрации ЛПОНП и ЛПНП). Наиболее выражено эти изменения отмечаются при использовании больших доз диуретиков.

Достаточно высокая антигипертензивная активность салуретиков, в частности тиазидных, послужила поводом к использованию их в качестве самостоятельных АГЛС на первой стадии лечения больных с ГБ. При недостаточной эффективности такого лечения дозу диуретика увеличивали. Очевидно, что такой подход (монотерапия диуретиками) нерациональный, и более того — ошибочный. Потеря организмом Na^+ возбуждает механизмы, направленные на его удержание, т.е. ведет к активизации РАС, что влечет снижение эффективности салуретиков. Отмечено, что меньшие дозы салуретиков снижают АД более эффективно, чем высокие. Таким образом, использование диуретиков для лечения больных с ГБ рационально в составе комбинированной терапии.

2.9.1. Петлевые диуретики

Фуросемид (международное название — furosemide)

Фирменные названия: Apo-furosemid, Difurex, Lasix, Novo-Semide, Urix, Urifur, Florix, Frusemide, Furo, Furosemix, Furon, Furorese, Furosemid, Furosemide, Furosemide-Teva, Fursemid.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,005 г; 0,02 г; 0,04 г; 0,08 г и 0,5; 1 % и 10 % раствор в ампулах по 2 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Оказывает угнетающее действие на систему котранспорта на уровне восходящей части петли Генле, нарушая таким образом реабсорбцию ионов Na^+ , K^+ , Cl^- . Вызывает выраженный диуретический, нат-

рийуретический и хлоруретический эффекты. Увеличивает экскрецию ионов калия, кальция и магния, одинаково эффективен при ацидозе и алкалозе. После принятия препарата натощак диурез начинается через 45-60 мин, достигает максимума через 2 ч и продолжается после однократного приема 4-6 ч.

Показания к применению. АГ, в том числе и купирование гипертонических кризов, отек легких и мозга, эклампсия, хроническая сердечная недостаточность, портальная гипертензия.

Применение. При АГ фуросемид, как правило, назначают в дозе 0,04-0,08 г утром натощак 1 раз в день. При выраженном отежном синдроме разовая доза может составлять 0,12-0,16 г. Максимальная разовая доза — 2,0 г. Детям назначают внутрь в дозе 0,001-0,002 г на килограмм массы тела; максимальная суточная доза — 0,003 г. Суточная доза для парентерального применения — 0,001 г на килограмм массы тела.

Противопоказания. Острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность с анурией, гипокалиемия, алкалоз, прекоматозное состояние, печеночная кома, диабетическая кома.

Побочные эффекты. Гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз и как следствие этих нарушений — артериальная гипотония, головокружение, сухость во рту, жажда, аритмия, мышечная слабость, судороги. Возможны тошнота, рвота, диарея, дерматит, гиперурикемия (вероятно обострение подагры), гипергликемия. При применении высоких доз препарата у больных с выраженными нарушениями выделительной функции почек могут развиваться глухота, нарушения зрения, парестезии.

События указания. В первом триместре беременности назначают только по жизненным показаниям. При применении препарата необходим контроль электролитного состава крови. Рекомендуется употреблять в пищу продукты, богатые калием (изюм, курагу и др.).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминогликозиды и цефалоспорины	Повышение концентрации антибиотика и усиление их нефро- и ототоксического эффектов

Клиническая фармакология антигипертензивных лекарственных средств

Амфотерицин В	Усиление нефротоксического эффекта
Глюкокортикоиды	Повышение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы АПФ	Усиление эффекта ингибиторов АПФ
Клофибрат	Усиление диуреза; возможно развитие миалгии. Конкуренция за связь с белками плазмы крови
Курареподобные миорелаксанты	Усиление действия курареподобных средств
НПВП	Уменьшение диуретического и гипотензивного действия
Норэпинефрин	Ослабление действия норэпинефрина
Препараты лития	Возможно усиление реабсорбции ионов лития в почечных канальцах и проявление токсических эффектов. Снижается почечный клиренс лития и повышается вероятность интоксикации
Пероральные гипогликемические средства	Ослабление гипогликемического действия
Сердечные гликозиды	Повышается риск развития гликозидной интоксикации
Сукральфат	Снижение диуретического действия (за счет ингибирования синтеза простагландинов)
Теofilлин	Усиление действия теofilлина
Цисплатин	Возможно повышение концентрации цисплатина в плазме крови, что может привести к развитию нефро- и ототоксических эффектов

Этакриновая кислота (международное название — etacrinic acid)

Фирменное название: Uregit.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

Фармакологические свойства. Производное дихлорфеноксиуксусной кислоты. Угнетая реабсорбцию ионов на уровне восходящей части петли Генле, вызывает выраженный диуретический эффект с увеличением экскреции с мочой ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Не влияет на активность карбоангидразы, не повышает экскрецию бикарбонатов. Диуретический

эффект развивается быстро: начинается через 20-30 мин, достигает максимума через 1-2 ч, продолжается после однократного приема 6-9 ч. Оказывает гипотензивный эффект.

После приема внутрь быстро и хорошо абсорбируется из тонкого кишечника. Связывание с белками плазмы крови — более 90 %. Метаболизируется в печени. Период полувыведения — 1-4 ч. В неизменном виде (20-30 %) и виде конъюгатов экскретируется преимущественно с мочой (60-80 %), остальная часть — через кишечник.

Показания к применению. АГ, отечный синдром различного генеза, нефротический синдром, синдром портальной гипертензии.

Применение. Начальная доза препарата обычно составляет 0,05 г, которая при необходимости может быть увеличена; максимальная суточная доза — 0,2 г. Препарат назначается 1 раз в день (утром, после еды). Детям в возрасте старше 2 лет препарат назначают, начиная обычно с суточной дозы 0,025 г.

Противопоказания. Анурия, выраженные нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, печеночная кома, лактация, возраст до двух лет, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Возможно развитие острого панкреатита (редко). При длительном приеме в больших дозах — высокая вероятность развития нарушений водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и т.п.), кислотно-щелочного равновесия (метаболический алкалоз).

Передозировка. Артериальная гипотензия, аритмии.

Особенности указания. У больных с циррозом печени этакриновую кислоту применяют с осторожностью. При наличии метаболического алкалоза дозу этакриновой кислоты определяют только после восстановления ионного равновесия под контролем врача.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминогликозиды	Усиление нефро- и ототоксического эффектов

Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление салуреза; развитие гипокалиемии
Ганглиоблокаторы	Возможна ортостатическая гипотензия
Глюкокортикоиды	Повышение риска развития гипокалиемии; снижение гипотензивного действия
Диуретики (калийсберегающие)	Уменьшение вероятности развития гипокалиемии; усиление диуретического действия
Непрямые антикоагулянты, клофибрат	Усиление диуретического действия и гипокалиемии из-за повышения концентрации свободной этакриновой кислоты
НПВП	Уменьшение гипотензивного действия
Слабительные средства	Выраженная дегидратация; снижение содержания в организме K^+ , Na^+ и Mg^{2+}
Тетрациклины	Повышение концентрации мочевины

2.9.2. Тиазидные диуретики

Гидрохлортиазид (международное название — hydrochlorothiazide)

Фирменные названия: Apo-Hydro, Hypothiazid, Dizalunil.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

Фармакологические свойства. Нарушает реабсорбцию ионов на уровне коркового отдела петли Генле и начального отдела дистальных извитых канальцев. Диуретический эффект наступает через 2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается около 12 ч. Обладает диуретическим эффектом средней выраженности, а также существенным антигипертензивным действием. Гидрохлортиазид не метаболизируется печенью и выводится из организма в неизменном виде.

Показания к применению. АГ, отеки, вызванные сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, задержка жидкости при ожирении, несахарный диабет.

Применение. При АГ в начале лечения назначают в суточной дозе 0,0125–0,05 г (однократно утром или в 2 приема). Для поддерживающего лечения назначают 0,025 г в день или через день. Назначают препарат длительно, чаще с другими АГЛС.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек, печеночная недостаточность, тяжелые формы подагры и сахарного диабета, беременность (первый триместр), период лактации, повышенная чувствительность к сульфонидами.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, слабость, утомляемость, головокружение. Длительный прием в больших дозах может приводить к гипокалиемии, гипохлоремическому алколозу, гиперурикемии, гипергликемии и гиперкальциемии. Редко наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения, аллергические дерматиты, расстройства зрения, панкреатит.

Особые указания. Осторожность требуется при назначении гидрохлортиазида больным подагрой и сахарным диабетом.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аллопуринол	Снижение действия аллопуринола
Барбитураты	Усиление действия гидрохлортиазида
Ингибиторы МАО	Усиление действия гидрохлортиазида
Кортикостероиды	Повышение риска гипокалиемии
Миорелаксанты с периферическим механизмом действия	Усиление токсичности миорелаксантов с периферическим механизмом действия
Натрия бикарбонат	Уменьшается содержание калия в плазме крови
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Возможно развитие выраженной гипотензии
Никардипин	Возможно развитие выраженной гипотензии
Нимодипин	Возможны нарушения сердечного ритма и усиление застойной сердечной недостаточности
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты лития	Повышается уровень лития в плазме крови. Уменьшается почечная экскреция лития, и вследствие этого увеличивается его токсичность. Нежелательная комбинация

Препараты, содержащие калий	Снижение эффекта препаратов, содержащих калий
Сердечные гликозиды	Повышается риск развития гликозидной интоксикации
Холестирамин	Снижение диуретического действия гидрохлортиазида
Циклоспорин	Повышается уровень кальция в крови

2.9.3. Нетиазидные сульфонамиды

Клопамид (международное название — *clopamide*)

Фирменные названия: Brinaldix, Clopamide.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г.

Фармакологические свойства. Клопамид относится к нетиазидным сульфонамидам, оказывающим угнетающее действие на реабсорбцию ионов на уровне петли Генле. Относится к активным диуретикам, диуретический эффект препарата начинается через 1-2 ч после приема и продолжается в течение 10-24 ч.

Показания к применению. АГ, отеки, вызванные сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, задержка жидкости при ожирении, несахарный диабет.

Применение. При АГ препарат назначают в начальной дозе 0,02 г 1 раз в сутки (утром) в течение 7 дней. При достижении желаемого гипотензивного эффекта уменьшают дозу до 0,01 г в сутки.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек, печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. При назначении в высоких дозах возможны нарушения электролитного баланса, артериальная гипотония.

Особые указания. Должна соблюдаться осторожность при назначении клопамида больным сахарным диабетом, подагрой, а также при беременности и лактации.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аллопуринол	Снижение действия аллопуринола
Пероральные гипогликемические препараты	Ослабление гипогликемического действия
Сердечные гликозиды	Повышается риск развития гликозидной интоксикации

2.9.4. Калийсберегающие диуретики

Спиронолактон (международное название — spironolactone)

Фирменные названия: Aldacton, Verospiron, Practon 50, Spirix, Spiro, Spironaxan, Spironobene, Spironol, Spironolakton, Spironolacton, Spironolacton-Ratiopharm.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; 0,05 и 0,1 г.

Фармакологические свойства. Механизм действия спиронолактона обусловлен его конкурентно-антагонистическими взаимоотношениями с альдостероном. Последний стимулирует образование белковых молекул транспортной системы (потенциалнезависимых Na^+ -каналов) в конечных отделах дистальных канальцев нефрона. Верошпирон же, являясь структурным аналогом альдостерона, конкурирует с ним в этом процессе, нарушает его и уменьшает количество Na^+ -каналов. В связи с этим уменьшается реабсорбция ионов натрия, возникают натрийуретический и диуретический эффекты. Поскольку поступление Na^+ в эпителиальные клетки уменьшается, то апикальная мембрана этих клеток гиперполяризуется и потенциалзависимые K^+ -каналы переходят в непроводящее состояние. Это способствует уменьшению экскреции K^+ и сохранению его в организме (“калийсберегающий” эффект). Спиринолактон является малоактивным диуретиком; диуретический эффект появляется на 3-4-й день лечения. Гипотензивный эффект препарата слабый и нестойкий, наиболее четко проявляется при гиперсекреции альдостерона.

Препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ (90 %), однако в связи с эффектом “первого прохождения” через печень биодо-

ступность составляет 30 % (может увеличиваться при приеме спиронолактона после еды). Связь с белком — 90 %. Период полувыведения составляет 10–35 ч, но может возрастать при застойной сердечной недостаточности и циррозе печени. С мочой выводится 20–35 % препарата в неизменном виде.

Показания к применению. АГ (препарат используют не только в комплексном лечении ГБ с другими АГЛС, но также для профилактики гипокалиемии при использовании более активных диуретиков), отечный синдром, обусловленный сердечной, печеночной недостаточностью, нефротический синдром, церебральные и идиопатические отеки.

Применение. Назначают спиронолактон в суточной дозе 0,075–0,3 г в зависимости от уровня эндогенного альдостерона. Коррекцию дозы следует проводить с учетом значений концентрации калия в плазме. Суточную дозу делят на 2–3 приема.

Противопоказания. Гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, беременность (первый триместр).

Побочные эффекты. Могут отмечаться тошнота, рвота, диарея, головокружение. В редких случаях — сонливость, атаксия, кожная сыпь, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты. При длительном применении описаны случаи гинекомастии, нарушение эрекции у мужчин; у женщин — нарушения менструального цикла, аменорея, изменение голоса.

Особенности применения. Комбинация активных диуретиков с калийсберегающими позволяет наблюдать более выраженный мочегонный и салуретический эффекты при использовании меньших доз этих препаратов. Во время лечения спиронолактоном не следует назначать больным препараты калия.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Ослабление антигипертензивного действия спиронолактона
Анальгетики опиоидные	Возможно развитие выраженной гипотензии
Антитромботические средства	Снижение эффекта анти тромботических средств

Антихолинэстеразные средства	Возможно повышение уровня калия в крови
Бензодиазепины	Усиление диуретического и натрийуретического эффектов спиронолактона
Игибиторы АПФ	Повышается риск развития гиперкалиемии
Кортикостероиды для системного применения	Усиление диуретического и натрийуретического эффектов спиронолактона
Натрия бикарбонат	Уменьшение содержания калия в плазме крови
НПВП	Снижается диуретическое, натрийуретическое и антигипертензивное действие спиронолактона. Повышение риска развития почечной недостаточности
Никардипин	Возможно развитие выраженной гипотензии
Нимодипин	Возможно развитие выраженной гипотензии
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты лития	Повышается уровень лития в плазме крови. Уменьшается почечная экскреция лития и вследствие этого увеличивается его токсичность. Нежелательная комбинация
Препараты, содержащие калий	Повышение риска развития гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). Задержка калия вызывает нарушения сердечного ритма
Сердечные гликозиды	Снижение действия сердечных гликозидов
Циклоспорин	Повышение риска развития гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности)
Эпинефрин	Снижение вазоконстрикторного действия эпинефрина

Триамтерен (международное название — triamteren)

Фирменные названия: Amteren, Diutac, Diuteren, Dyren, Dytac, Pterofen, Reviten, Urocaudal.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,05 г.

Фармакологические свойства. Триамтерен прямо блокирует потенциалнезависимые Na^+ -каналы апикальных мембран эпителиальных клеток конечных отделов дистальных канальцев нефрона. В результате этого угнетается реабсорбция натрия, развиваются натрийуретический и диуретический эффекты. Как и при использовании спиронолактона, в результате гиперполяризации апикальных мембран и перехода потенциалзависимых K^+ -каналов в непроводящее состояние уменьшается экскреция ионов K^+ с мочой. Мочегонное действие развивается через 1,5-2 ч и продолжается 6-8 ч.

Показания к применению. АГ (препарат используют не только в комплексном лечении ГБ с другими АГЛС, но и для профилактики гипокалиемии при использовании более активных диуретиков), отечный синдром, обусловленный сердечной, печеночной недостаточностью.

Применение. При самостоятельном применении триамтерена его назначают в дозе 0,05-0,1 г в 1-2 приема (после еды). Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы (0,025 г).

Противопоказания. Гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, беременность.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, рвота, головная боль, развитие гиперкалиемии.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аллопуринол	Снижение действия аллопуринола
Амиодарон	Возможно развитие опасной задержки калия. Риск развития аритмии
Амфотерицин В	Возможно развитие задержки калия
Антидепрессанты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Антихолинэстеразные средства	Возможно повышение уровня калия в крови
Глюкокортикоиды	Увеличение риска развития гипокалиемии
Диуретики тиазидные	Усиление действия тиазидных диуретиков. Эффективная комбинация
Никардипин	Возможно развитие выраженной гипотензии

Нимодипин	Возможно развитие выраженной гипотензии
НПВП	Может немного повышаться уровень калия в плазме крови
Органические нитраты	Возможно развитие выраженной гипотензии
Препараты лития	Повышение уровня лития в плазме крови. Уменьшение почечной экскреции лития и вследствие этого увеличение его токсичности. Нежелательная комбинация
Препараты, содержащие калий	Повышение риска развития гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). Опасная задержка калия вызывает нарушения сердечного ритма
Препараты, содержащие кальций	Возможно повышение уровня кальция в крови
Сердечные гликозиды	Снижение действия сердечных гликозидов
Циклоспорин	Возможно повышение уровня калия в крови

2.10. Лекарственные средства, используемые при гипертонических кризах

Гипертонический криз рассматривается как любое внезапное и значительное повышение АД, которое сопровождается усугублением имеющихся или возникновением новых признаков нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения с развитием нейрососудистых, а также гуморальных изменений, связанных с резким возбуждением симпатoadреналовой системы.

Если увеличен сердечный индекс, необходимо назначать средства, понижающие сердечный индекс, но не повышающие ОПСС. При гипокинетическом и эукинетическом гипертонических кризах рационально назначать средства, понижающие ОПСС.

Однако при назначении терапии не всегда удается руководствоваться только изменениями гемодинамических показателей. Необходимо учитывать угрозу серьезных осложнений (инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, отек легких) и осторожно назначать средства, снижающие, например ОПСС (артериоларные вазодилататоры), но повышающие при этом ударный и минутный объемы крови; в этих случаях их рационально комбинировать с

β -адреноблокаторами, предупреждающими рефлекторную тахикардию. При учете только изменений гемодинамических показателей трудно обосновать применение диуретиков, с успехом используемых практически при всех типах кризов, особенно с признаками развития отека легких, сердечной астмы и энцефалопатии.

Рассмотрим ЛС, используемые для лечения гипертонических кризов, состояний, требующих безотлагательного вмешательства.

2.10.1. Ганглиоблокаторы

Ганглиоблокаторы — вещества, препятствующие проведению импульса (за счет нарушения холинергической передачи) в вегетативных ганглиях — как симпатических, так и парасимпатических. Иными словами, они нарушают передачу импульса с пре- на постганглионарный нейрон в этих ганглиях. В результате нарушения проведения импульса в симпатических ганглиях сосуды кожи и органов брюшной полости получают недостаточную симпатическую (вазоконстрикторную) иннервацию; снижается ОПСС. В результате понижения тонуса вен и венул уменьшается центральное венозное давление и венозный возврат крови, а следовательно, снижается ударный объем сердца и минутный объем кровотока. Все это приводит к снижению АД.

Следует отметить, что к настоящему времени ганглиоблокаторы в значительной степени утратили свои позиции как средства лечения гипертонических кризов. Это связано с возможной передозировкой препаратов, развитием резкой гипотензии (вплоть до коллапса), наличием большого количества побочных эффектов (атония кишечника и мочевого пузыря и др.), что связано с неизбежным действием на вегетативные ганглии.

Азаметония бромид (международное название — *azamethonium bromide*)

Фирменное название: Pentamin.

Форма выпуска: 5 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл.

Фармакологические свойства. Пентамин — наиболее распространенное название препарата. Механизм его действия заключается в неконкурентной блокаде Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев, расположенных на постганглио-

нарных нейронах, а именно в блокаде Na^+ -проводящего канала этих рецепторов. В силу этого не возникают деполяризация и возбуждение постганглионарных нейронов; вазоконстрикторная импульсация не проводится.

Показания к применению. Гипертонический криз.

Применение. При гипертонических кризах вводят внутривенно 0,2-1 мл пентамина, разведенного в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % глюкозы. Введение осуществляется медленно, под контролем АД и общего состояния. Возможно внутримышечное введение 0,5-3 мл; в этом случае высшая разовая доза — 0,15 г (3 мл), суточная — 0,45 г (9 мл).

Противопоказания. Тяжелые паренхиматозные поражения почек и печени, тромбофлебиты.

Побочные эффекты. Сухость во рту, слабость, головокружение, тахикардия, расширение зрачков, ортостатический коллапс, инъекирование сосудов склер.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Миорелаксанты с периферическим механизмом действия	Усиление гипотензивного действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Ослабление гипотензивного действия

2.10.2. Антигипертензивные лекарственные средства других групп

Бендазол (международное название — bendazol)

Фирменные названия: Dibazol, Bendazol, Дибазол-Дарница.

Форма выпуска: таблетки по 0,004 г; 0,02 г; 0,5 % и 1 % раствор в ампулах по 1, 2 и 5 мл.

Фармакологические свойства. Оказывает не только сосудорасширяющее, но и спазмолитическое действие; уменьшает регионарные спазмы и устраняет местные расстройства кровообращения (в головном мозге и сердце). Механизм гипотензивного эффекта связан, вероятно, со снижением кон-

центрации кальция в гладкомышечных клетках. Гипотензивный эффект наиболее выражен при кризах. Препарат не рекомендуется назначать для длительного лечения артериальной гипертензии, так как гипотензивный эффект обусловлен уменьшением сердечного выброса, что ухудшает показатели ЭКГ.

Показания к применению. АГ, гипертонический криз, спазмы гладких мышц внутренних органов.

Применение. Назначают дибазол внутривенно или внутримышечно в дозе 0,03-0,04 г (3-4 мл 1 % раствора или 6-8 мл 0,5 % раствора).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бендазолу.

Побочные эффекты. Обычно препарат хорошо переносится, может наблюдаться артериальная гипотензия.

Особенности применения. Нецелесообразно длительное применение в качестве гипотензивного средства у лиц пожилого возраста.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Гипотензивные препараты других групп	Усиление гипотензивного действия

Магния сульфат (международное название — magnesium sulfate)

Форма выпуска: 25 % раствор в ампулах по 5, 10 и 20 мл.

Фармакологические свойства. По механизму действия сульфат магния можно отнести к антагонистам кальция, поскольку через Ca^{2+} -каналы происходит движение не только ионов кальция, но и магния. Скорость продвижения магния по этим каналам в 10 раз ниже, чем кальция. Это препятствует входу кальция внутрь гладкомышечной клетки сосудов, что приводит к ее расслаблению, понижению тонуса сосудов, снижению АД.

Показания к применению. В качестве седативного, спазмолитического, желчегонного средства, на ранних стадиях ГБ, при гипертоническом кризе, эклампсии, обезболивании родов.

Применение. При гипертонических кризах вводят внутривенно медленно по 5-20 мл (доза составляет 1,25-5,0 г активного вещества)

Противопоказания. Артериальная гипотензия, состояния, обусловленные дефицитом кальция и угнетением дыхательного центра, кахексия.

Побочные эффекты. При парентеральном введении возможны тошнота, угнетение дыхания.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Анальгетики наркотические	Повышение вероятности угнетения дыхательного центра
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение эффекта анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Гидрокортизон	Фармацевтическая несовместимость (образуется осадок)
Изониазид	Снижение эффекта изониазида
Клиндямицин	Фармацевтическая несовместимость (образуется осадок)
Мексилетин	Возможно замедление выведения мексилетина
Миорелаксанты	Усиление нейромышечной блокады
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Снижение эффекта неселективных ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов
Полимиксин В	Фармацевтическая несовместимость (образуется осадок)
Препараты, содержащие кальций	Фармацевтическая несовместимость (образуется осадок). При внутривенном введении препаратов, содержащих кальций, уменьшается действие магния сульфата
Прокаин	Фармацевтическая несовместимость (образуется осадок)
Пропафенон	Усиление эффекта обоих препаратов. Возрастает риск токсического эффекта
Сердечные гликозиды	Увеличение риска нарушения проводимости и АВ-блокады
Тетрациклины	Возможна непроходимость кишечника

Клонидин при гипертонических кризах назначается парентерально (внутримышечно или подкожно) по 0,5-1 мл 0,01 % или 0,015 % раствора. Для внутривенного введения 1 мл (0,0001-0,00015 г) раствора клонидина разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, инфузию проводят медленно, в течение 5-10 мин. Гипотензивный эффект при внутривенном введении проявляется через 3-5 мин, достигает максимума через 15-20 мин и длится 4-8 ч. В течение 1,5-2 ч после парентерального введения клонидина пациент должен находиться в горизонтальном положении.

Верапамил обычно вводят внутривенно струйно медленно (в течение 2-5 мин) в дозе 0,005-0,01 г (2-4 мл 0,25 % раствора) под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. При отсутствии эффекта препарат можно ввести повторно через 20 мин в той же дозе.

Нифедипин можно назначать сублингвально в дозе 0,01-0,02 г (редко 0,03 г). В этом случае терапевтическая концентрация в плазме крови обнаруживается через 10 мин (в настоящее время рациональность такого назначения подвергается сомнению). Возможно также парентеральное (внутривенное) введение в дозе 0,005 г в течение 4-8 ч (0,0000104-0,0000208 г в минуту); это соответствует 6,3-12,5 мл раствора для инфузий (**Adalat** — флаконы по 50 мл, в 1 мл 0,0001 г нифедипина). Максимальная доза препарата при таком способе введения (0,015-0,03 г) может быть использована не более 3 дней.

Гидралазин в дозе вводится 0,01-0,02 г внутримышечно; при необходимости инъекцию повторяют через 2-6 ч.

Следует помнить, что при использовании гидралазина развивается рефлекторная активация симпатической нервной системы, в результате чего увеличивается минутный объем крови на 15-100 % за счет увеличения ЧСС и ударного выброса.

Диазоксид оказывает быстрое гипотензивное действие за счет дилатации резистивных сосудов (артериол). При гипертоническом кризе вводят в неразведенном виде внутривенно струйно в дозе 0,001-0,003 г на килограмм массы тела. Максимальная разовая доза составляет 0,15 г. При отсутствии эффекта препарат вводят повторно через 5-15 мин в той же дозе.

Натрия нитропруссид снижает ОПСС и увеличивает венозную емкость. Снижение тонуса сосудов обусловлено образованием

оксида азота в процессе метаболизма натрия нитропруссид, который активирует гуанилатциклазу, обеспечивающую превращение ГТФ в цГМФ. Последний приводит к снижению концентрации кальция в гладкомышечных клетках, а также дефосфорилированию легких цепей миозина и дезагрегации актомиозина, что ведет к расслаблению гладких мышц. Гипотензивное действие развивается через 2-5 мин. Ввиду выраженного метаболизма натрия нитропруссид гипотензивный эффект прекращается через 5-15 мин после окончания его введения.

Используют для внутривенного введения свежеприготовленный раствор, который хранят в защищенном от света месте не более 4 ч. Приготовление раствора для инфузии: после соединения вещества с растворителем, который прилагается, раствор разводят в 1000, 500 или 250 мл 5 % раствора глюкозы.

Вводят внутривенно капельно из расчета 0,5-5 мкг (0,0000005-0,000005 г) на килограмм массы тела в минуту. Рекомендуется начинать с введения препарата в разведении 0,05 г на 1000 мл 5 % глюкозы, а затем, при необходимости, применять более высокие концентрации (на 500 или 250 мл 5 % раствора глюкозы). Введение раствора должно сопровождаться тщательным контролем АД. Натрия нитропруссид используют при гипертонических кризах, осложненных сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, явлениями энцефалопатии, геморрагическим инсультом, а также при острой и хронической сердечной недостаточности (предотвращение отека легких).

При большой концентрации и быстром введении возможно значительное понижение АД, тахикардия, рвота, потеря сознания.

Большое значение для лечения гипертонических кризов имеет **фуросемид**, который назначают внутривенно струйно или внутримышечно в разовой дозе 0,04-0,08-0,12 г 1 раз в сутки, в отдельных случаях — 2 раза в сутки.

2.11. Принципы комбинированного использования антигипертензивных лекарственных средств

Современная фармакотерапия при АГ (эссенциальной и симптоматической) основана на принципе комбинированного применения АГЛС с разными механизмами действия. Как уже отмечалось, использование АГЛС не приводит к изолированному изменению только одного показателя, определяющего АД, а именно минутного объема кровотока и ОПСС. Изменение одного из показателей рано или поздно влечет за собой изменение другого: ингибиторы АПФ, вызывая натрийурез, уменьшают МОС, но снижение содержания натрия в организме способствует снижению ОПСС. Препарат также может оказывать влияние сразу на оба показателя. Те же ингибиторы АПФ снижают ОПСС за счет уменьшения образования АТII и уменьшают МОС за счет возрастающего выведения натрия. Такое влияние на различные звенья одной цепи имеет позитивное значение. Вместе с тем имеются средства, которые снижают АД за счет влияния на один из определяющих факторов, изменяют показатели другого в противоположном направлении настолько, что нивелируют свой гипотензивный эффект. Например, артериолярный вазодилататор гидралазин понижает ОПСС, но за счет рефлекторного возбуждения симпатической нервной системы увеличивает МОС практически вдвое. Правильное представление врача о механизмах главного и побочного эффектов позволит выбрать правильную тактику в комбинировании АГЛС.

К комбинированному принципу использования АГЛС прибегают также в случаях, когда гипотензивное действие при монотерапии оказывается незначительным, а дальнейшее увеличение дозы повышает риск возникновения (или усугубления) побочных и/или токсических эффектов. Комбинирование АГЛС позволяет врачу не увеличивать дозу используемого препарата, а достигнуть необходимого антигипертензивного действия за счет включения в схему лечения дополнительного средства, снижающего АД за счет других механизмов. Более того, комбинированное применение АГЛС дает возможность использовать препараты в меньшей дозе, но с лучшими результатами. Комбинирование различных АГЛС более эффективно при условии, что каждый из

них действует на различные физиологические механизмы регуляции АД. Таким образом, цель комбинированного использования АГЛС — потенцирование антигипертензивного действия используемых средств и предупреждение побочных и токсических эффектов каждого из них.

Известно, что большинство АГЛС вызывают задержку Na^+ и воды в организме. В этой связи включение диуретических средств в любые комбинации рационально, за исключением тех случаев, когда они противопоказаны. Диуретики можно комбинировать практически со всеми АГЛС. В свою очередь, некоторые средства (клонидин, резерпин, гуанетидин и др.), используемые в комбинации с диуретиками, способны уменьшать возбуждение симпатoadреналовой системы, вызываемое последними. Важность комбинирования диуретиков с различными АГЛС учтено при создании различных комбинированных препаратов. К числу неприемлемых сочетаний относится комбинация ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками, способствующая развитию гиперкалиемии.

К числу рациональных комбинаций АГЛС следует отнести сочетание β -адреноблокаторов и некоторых антагонистов кальция, в частности нифедипина, который способен повышать ЧСС. В то же время нежелательно комбинировать β -адреноблокаторы с верапамилом, поскольку возможно потенцирование отрицательного дромотропного эффекта с развитием выраженной брадикардии и угнетением функций проводящей системы сердца. Нерациональными комбинациями являются сочетание β -адреноблокаторов и каптоприла, так как развивается резкое угнетение активности РАС, а также комбинация β -адреноблокаторов с резерпином.

При тяжелом течении АГ, когда антигипертензивное действие двух препаратов оказывается недостаточным, возможно использование комбинаций трех препаратов.

В настоящее время использование комбинаций различных АГЛС является одним из наиболее приемлемых подходов к лечению АГ, а также следствием отсутствия АГЛС, оказывающих действие на различные патогенетические механизмы развития болезни при минимальных побочных эффектах.

Комбинированное применение АГ

Предпочтительные комбинации

Диуретик + β -блокатор
Диуретик + ИАПФ (или блокатор АТ1-Р)
Антагонист кальция (дигидропиридины) + β -блокатор
Антагонист кальция + ИАПФ
 α_1 -адреноблокатор + β -адреноблокатор

Менее предпочтительные комбинации

Антагонист кальция + диуретик
 β -блокатор + ИАПФ

Нерекомендуемые комбинации

β -блокатор + верапамил или дилтиазем
Антагонист кальция + α_1 -адреноблокатор

2.12. Особенности выбора антигипертензивных лекарственных средств у лиц с сопутствующей патологией

Сопутствующая АГ патология может существенно усложнить выбор АГЛС для конкретного больного. Обдумывая выбор АГЛС, следует учитывать возможность усугубления течения сопутствующего заболевания. Фармакотерапия сопутствующего заболевания также может оказать влияние на результаты проводимой гипотензивной терапии.

АГ является одной из основных причин ХСН. У пациентов с АГ и ХСН более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Полноценный медикаментозный контроль АД, включая меры по изменению образа жизни, улучшают функцию сердца и предотвращают развитие ХСН. Многочисленными исследованиями продемонстрировано уменьшение смертности в этой группе больных при применении ИАПФ, β -адреноблокаторов (биспролол, метопролол, карведилол и небиволол). Установлена безопасность применения амлодипина и фелодипина для лечения стенокардии и АГ у пациентов с выраженной лево-

желудочковой дисфункцией при использовании комбинации ИАПФ, диуретиков или дигоксина.

Наличие ИБС у больных с АГ является свидетельством очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, который прямо пропорционален степени повышения АД. Установлено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, β -адреноблокаторы на 25 % уменьшают риск повторного инфаркта и внезапной смерти. Применение коротко действующих антагонистов кальция увеличивает риск повторных осложнений.

Препараты для начальной терапии у пациентов с АГ и сахарным диабетом подбирают на основании общих принципов антигипертензивной терапии с учетом метаболических эффектов АГЛС. Тиазидные диуретики в высоких дозах и β -адреноблокаторы (особенно неселективные) могут приводить к развитию дислиппротеидемии и усугублению инсулинорезистентности. В то же время нельзя не отметить, что применение диуретиков у больных сахарным диабетом продемонстрировало уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. β -адреноблокаторы потенциально могут маскировать симптомы гипогликемии. У больных сахарным диабетом рекомендуется избегать комбинированной терапии тиазидными диуретиками и β -адреноблокаторами. Целесообразной является комбинация диуретиков и ИАПФ. Преимущества блокаторов АТ1-Р перед препаратами других групп не доказаны. Их целесообразно использовать при непереносимости ИАПФ. Считают, что антагонисты кальция метаболически нейтральны. Однако целесообразность их применения при сахарном диабете требует подтверждения. Рекомендуется использовать препараты длительного действия и избегать назначения дигидропиридинов больным, у которых в анамнезе отмечались трофические язвенные изменения стопы.

α_1 -адреноблокаторы оказывают благоприятное влияние на метаболические показатели. Рекомендуется использовать длительно действующие препараты, что позволяет избежать ортостатической гипотонии.

Сочетание АГ и дислиппротеидемии увеличивает сердечно-сосудистый риск. Это требует активного лечения обоих состояний. Для достижения целевых уровней АД и липидов крови необходимо использовать комплекс немедикаментозных и фармакотерапевтических мероприятий. Первый шаг предусматривает снижение массы тела, снижение потребления животных жи-

ров, поваренной соли, жидкости, алкоголя, а также увеличение физической активности.

Применение тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов в высоких дозах может привести к повышению содержания в крови ХС, триглицеридов, ХС в ЛПНП и ЛПОНП. Нивелировать эти нежелательные эффекты диуретиков можно путем назначения тиазидов в низких дозах и соблюдения диеты. β -адреноблокаторы рекомендуют комбинировать с α_1 -адреноблокаторами, которые способствуют снижению ОХС, а также повышают его уровень в ЛПВП. Считают, что ИАПФ и блокаторы АТ1-Р не влияют на липидный обмен. Однако существуют убедительные данные, позволяющие говорить о позитивном воздействии этих АГЛС на содержание общего ХС, триглицеридов, а также уровень ХС в липопротеидах различной плотности.

Активное лечение дислиппротеидемии, особенно статинами, является эффективным методом первичной и вторичной профилактики ИБС.

АГ довольно часто встречается у больных с бронхиальной астмой и может быть следствием хронической гипоксии, а также лечения β -адреномиметиками и глюкокортикоидами. β -адреноблокаторы могут вызвать приступ удушья, поэтому их не следует назначать в данной ситуации. Реактивность бронхов на гистамин и кинины не изменяется на фоне лечения ИАПФ, применение которых безопасно у большинства больных астмой. Возникновение кашля при лечении ИАПФ является поводом для перехода на прием блокаторов АТ1-Р. Возможно применение антагонистов кальция.

Гиперурикемия часто наблюдается у больных АГ и может привести к снижению почечного кровотока. При наличии подагры противопоказаны диуретики, так как они повышают уровень мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия, обусловленная приемом диуретиков, при отсутствии подагры и уратных камней не требует специального лечения.

АГ наблюдается у 8-10 % беременных и является одной из основных причин осложнений у матери и плода. Это определяет особую важность адекватного контроля АД во время беременности. При диагностике АГ у беременных следует помнить, что в первой половине беременности АД снижается. Эта тенденция сохраняется у женщин с предшествующей беременности АГ. При

нормальной беременности ОЦК повышен (физиологическая гиперволемия), а у беременных с АГ он снижается, что может привести к нарушению перфузии плаценты. Если уровень АД 170/110 мм рт. ст., то значительно возрастает риск инсульта или эклампсии. Целесообразность лечения при более низком АД остается спорной. Во всяком случае повышение АД 150/100 мм рт. ст. является поводом для госпитализации.

При беременности безопасно применение метилдопы, нифедипина (желательно пролонгированных форм), гидралазина и лабеталола. β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол) эффективны и безопасны в третьем триместре беременности. В более ранние сроки β -адреноблокаторы могут вызвать задержку роста плода. Для купирования гипертонических кризов целесообразно внутривенное введение сульфата магния, гидралазина или лабеталола. Диуретики используют ограниченно из-за опасности уменьшения ОЦК, не рекомендуется их применение при преэклампсии. Во время беременности противопоказаны ИАПФ, блокаторы АТ1-Р. Некоторые авторы считают, что они могут вызвать смерть плода и дают тератогенный эффект.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Больным с АГ и бронхиальной астмой противопоказано назначение:

- а) анаприлина;
- б) фуросемида;
- в) амлодипина;
- г) эналаприла;
- д) лозартана.

2. Какой из нижеперечисленных препаратов может спровоцировать периферический ангиоспазм:

- а) резерпин;
- б) клонидин;
- в) лозартан;
- г) анаприлин;
- д) нифедипин?

3. Противопоказанием для назначения калийсберегающих диуретиков является:

- а) гипонатриемия;

- б) острая почечная недостаточность;
- в) хроническая почечная недостаточность;
- г) беременность;
- д) все перечисленное выше.

4. Не является противопоказанием к назначению нифедипина:

- а) бронхиальная астма;
- б) колапс;
- в) выраженная тахикардия;
- г) кардиогенный шок;
- д) инфаркт миокарда.

5. Какая комбинация АГЛС является нерациональной:

- а) каптоприл + триамтерен;
- б) эналаприл + фуросемид;
- в) амлодипин + гипотиазид;
- г) атенолол + фуросемид;
- д) нифедипин + лозартан?

6. Для купирования гипертонического криза у курильщика с жалобами на кашель и периодическую экспираторную одышку могут применяться все перечисленные ниже препараты, кроме:

- а) клофелина;
- б) дибазола;
- в) нитропруссид натрия;
- г) пропранолола;
- д) нифедипина.

7. У больного В. 46 лет (диагноз: гипертоническая болезнь II ст.) ухудшение самочувствия (жалобы на головную боль, головокружение) возникло после повышенной физической нагрузки. При осмотре — состояние относительно удовлетворительное, АД 170/100 мм рт. ст., ЧСС 69 ударов в минуту. В данном случае больному показано:

- а) сублингвально 10 мг нифедипина;
- б) перорально 40 мг пропранолола;
- в) перорально 80 мг фуросемида;
- г) внутривенно 1 мл 5 % раствора пентамина;
- д) перорально 20 мг дротаверина гидрохлорида.

8. У больной Г. 53 лет (диагноз: гипертоническая болезнь II ст.; НК I ст.; хронический обструктивный бронхит, ст. ремиссии; эмфизема

легких; пневмосклероз; ДН I ст.; варикозное расширение вен нижних конечностей) после 3-недельного приема 10 мг эналаприла появился сухой мучительный кашель. Дополнительно больная принимает 80 мг фуросемида 2 раза в неделю, троксерутин 300 мг 2 раза в день.

1. С чем может быть связано появление кашля:
 - а) приемом эналаприла;
 - б) обострением хронического бронхита;
 - в) приемом фуросемида;
 - г) приемом троксерутина;
 - д) развитием аллергической реакции?
2. Какие действия необходимо предпринять в данном случае:
 - а) продолжать терапию;
 - б) назначить противокашлевые препараты;
 - в) назначить антибактериальные и отхаркивающие препараты;
 - г) назначить антигистаминные препараты;
 - д) отменить эналаприл?

Глава 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ ТОНУС СОСУДОВ

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной антигипотензивной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о вазоконстрикторах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Повышение тонуса сосудов может происходить при применении различных ЛС. В то же время не все они реально используются для лечения гипотонических состояний, для большинства из них повышение тонуса сосудов и, следовательно, повышение САД является нежелательным побочным эффектом. Перечень препаратов, применяемых для устранения гипотонических состояний посредством повышения ОПСС ограничен. В литературе имеются различные названия группы этих ЛС: вазоконстрикторы, гипертензивные, антигипотензивные средства. Видимо, наиболее удачным из них является определение — вазоконстрикторы, т.е. средства, повышающие ОПСС и приводящие к повышению АД. Под антигипотензивными (гипертензивными) более правильно понимать обширную группу ЛС, способных увеличивать ОПСС, МОС и ОЦК. Именно уменьшение ОПСС, МОС и ОЦК лежит в основе нарушений периферического кровообращения, ведущих к гипотонии, т.е. выраженному (иногда критичес-

кому) снижению АД. В этом случае к антигипотензивным следует отнести те же вазоконстрикторы, а также сердечные гликозиды, глюкагон, β -адреномиметики, плазмозаменители, корректоры кислотно-щелочного состояния (восстанавливающие чувствительность сосудов к вазоконстрикторным воздействиям) и некоторые другие. Эти средства могут использоваться в фармакотерапии тяжелой гипотонии.

Обычно жалобы на гипотонию возникают при САД 80 мм рт.ст., но внезапное падение АД также может способствовать появлению жалоб у больного (даже в том случае, когда оно 80 мм рт.ст.). Причиной падения АД может быть несоответствие объема сосудов и ОЦК, возникающее в результате снижения количества крови или расширения сосудов. В обоих случаях говорят о коллапсе, в первом — об олигемическом, во втором — о сосудисто-регуляторном (вазомоторном). Коллапс не тождественен обмороку; причиной обморока является снижение кровообращения в мозге, снижение использования кислорода тканями, аноксия определенных мозговых центров. Главными симптомами обморока являются внезапная потеря сознания, слабость мышц, падение АД и бледность кожных покровов. Падение АД может быть следствием нарушения деятельности СДЦ. В то же время во многих случаях падение АД (не связанное с функциональным состоянием СДЦ) является причиной обморока. Коллапс не всегда сопровождается потерей сознания.

Несмотря на все попытки разграничить понятия “коллапс” и “шок”, до настоящего времени их определения меняются. Действительно, у постели больного трудно определить, является ли данная недостаточность периферического кровообращения шоком или коллапсом. На практике коллапсом называют более легкую, доброкачественную (обратимую) форму нарушения периферического кровообращения, а шоком — более тяжелую, опасную для жизни и, иногда, необратимую. Клиническая картина шока представляет собой картину тяжелого коллапса, при котором температура тела больного снижена, развивается бледный цианоз, постепенно ухудшается кровообращение, развивается тяжелая, необратимая потеря сознания. Тем не менее коллапс может быть началом необратимого шокового состояния.

Можно выделить следующие общие патогенетические причины, ведущие к обмороку, коллапсу и шоку:

- ❖ нарушение регуляции сосудистого тонуса;

- ❖ снижение объема циркулирующей крови;
- ❖ первичное уменьшение минутного объема сердца.

Причиной обморока (как правило, длительного) также могут быть некоторые заболевания ЦНС (травмы головного мозга, тромбоз, эмболия, внутримозговые кровоизлияния и др.). В этих случаях возможен переход потери сознания в тяжелую кому (иногда со смертельным исходом). Более правильно трактовать такое состояние не как потерю сознания, а как его отсутствие.

К первой группе вазорегуляторных нарушений могут быть отнесены: вазомоторный паралич (вазодепрессорный обморок психогенного характера); травматический шок; послеоперационный коллапс (как следствие снижения регулирующей роли мышц в периферическом кровообращении); ортостатическое снижение АД; повышенная чувствительность каротидного синуса. Обморок или коллапс, возникающий в результате снижения ОЦК, развивается при кровотечении или эксикозе. В первом случае уменьшение ОЦК происходит в результате кровотечения (наружного или внутреннего), во втором — в результате большой потери жидкости (например, при поносе). Обморок сердечного происхождения (при первичном уменьшении МОС) чаще всего вызывается нарушением АВ-проводимости (например, приступ Морганьи-Эдемса-Стокса) или тампонадой сердца, эмболией легочной артерии.

Фармакотерапия тяжелых гипотонических состояний (коллапс, шок) сложна, требует применения препаратов, действие которых направлено на различные звенья патогенетической цепи, обуславливающих развитие гипотонии. Проблемы, которые при этом необходимо решать, — обоснование к назначению, определение рационального режима дозирования и контроль эффективности при использовании вазоконстрикторов. В настоящей главе рассмотрим особенности применения средств, повышающих ОПСС при острых проявлениях сосудистой недостаточности. Следует отметить, что некоторые из них, в частности α -адреномиметики и дофамин, не только оказывают стимулирующее влияние на адренорецепторы сосудов, но и активируют адренорецепторы сердца, повышая таким образом МОС.

Вазомоторный паралич как наиболее легкая форма проявления гипотонического состояния, как правило, не требует медикаментозного лечения. По сути, единственным медикаментоз-

ным воздействием в этом случае может быть применение раствора аммиака. Как известно, аммиак вызывает рефлекторное возбуждение активирующей ретикулярной формации и СДЦ, возникающее в результате раздражения окончаний чувствительных веточек тройничного нерва. В результате восстанавливается сознание и повышается АД. При угнетении СДЦ, например, в связи с передозировкой наркотических или снотворных средств, может использоваться никетамид (кордиамин), оказывающий прямое стимулирующее влияние на СДЦ (также и на дыхательный центр).

Для длительного лечения гипотоний (эссенциальной и симптоматической) используют амезиния метилсульфат (регултон).

3.1. Лекарственные средства с прямым миотропным сосудосуживающим действием

Ангиотензинамид (международное название — angiotensinamide)

Фирменное название: Angiotensinamid.

Ф о р м а в ы п у с к а: лиофилизированное сухое вещество для инъекций в ампулах по 0,001 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат получают синтетическим путем. По своей структуре близок к эндогенному АТ II, роль которого в повышении АД рассмотрена в гл. 2. Механизм вазоконстрикторного действия ангиотензинамида связан со стимуляцией АТ1-Р миоцитов стенки сосудов, что приводит к сосудосуживающему эффекту (в основном артериол), повышению ОПСС. Вазопрессорное действие развивается быстро; оно выраженное, но кратковременное. Наиболее чувствительны к препарату артериальные сосуды внутренних органов и кожных покровов. Не оказывает прямого действия на сердце. Брадикардия, возникающая при введении препарата, носит рефлекторный характер и является следствием повышения АД (аортокардиальный рефлекс). Ангиотензинамид вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов (матки, кишечника, желчного и мочевого пузыря). Из-за выраженной ферментативной инактивации препарата прессорный эффект после одно-

кратного введения продолжается 2-3 мин. В связи с этим для поддержания физиологического уровня АД необходима постоянная инфузия препарата.

Показания к применению. Вазомоторный коллапс, травматический и послеоперационный шок, шок при интоксикации, шоковые состояния, обусловленные инфекцией, комой, инфарктом миокарда, эмболией легочной артерии.

Применение. Ангиотензинамид вводят внутривенно капельно. Раствор готовят следующим образом: содержимое ампулы растворяют в 10 мл изотонического раствора (натрия хлорида или глюкозы), затем полученный раствор доводят до нужной концентрации, которая зависит от предполагаемой скорости введения (от 0,000001-0,00005 г в минуту). Для приготовления раствора с концентрацией 0,000001 г в 1 мл содержимое 1 ампулы (0,001 г) растворяют в 1000 мл раствора. Инфузию обычно начинают со скоростью 0,000005-0,00002 г в минуту. В тяжелых случаях назначают 0,00005-0,00006 г в минуту. В зависимости от состояния пациента после достижения сАД 90-110 мм рт. ст. скорость инфузии уменьшают до 0,000001-0,000003 г в минуту. Продолжительность введения может варьировать от нескольких часов до нескольких суток.

Противопоказания. Гиповолемический шок.

Побочные эффекты. Брадикардия.

Особенности применения. При длительной инфузии необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени и почек пациента; у больных, перенесших нефрэктомия, вазопрессорное действие более выражено. Следует соблюдать особую осторожность при кардиогенном шоке, если он сопровождается спазмом периферических сосудов; при нарушениях сердечного ритма. Для коррекции брадикардии, возникающей при применении ангиотензинамида, используют атропина сульфат.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α-адреноблокаторы	Нивелируют действие ангиотензинамида
Ганглиоблокаторы	Усиление вазопрессорного действия ангиотензинамида
Миотропные спазмолитики	Нивелируют действие ангиотензинамида

3.2. Дофаминомиметические и адреномиметические лекарственные средства

Дофамин (международное название — dopamine)

Фирменные названия: Dopamin, Dopamin Glulini 200, Dopamine hydrochloride, Dopmin, Dofamin, Дофамин-Дарница.

Форма выпуска: 0,5 %, 1 %, 2 % и 4 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл.

Фармакологические свойства. Обладает адреномиметическим действием, активируя α - и β -адренорецепторы (α -рецепторы в большей степени). В то же время препарат активирует дофаминовые рецепторы I и II типа, которые локализованы преимущественно в ЦНС, но также на миоцитах мезентериальных и почечных сосудов. Активация последних обуславливает расширение мезентериальных и почечных сосудов. Это приводит к уменьшению ОПСС и улучшению кровообращения в соответствующих органах. В малых дозах препарат оказывает положительное инотропное действие (посредством стимуляции α_1 -адренорецепторов сердца) без увеличения ЧСС и повышения потребности миокарда в кислороде. Это позволяет использовать его в качестве кардиотонического средства (см. гл. 7).

В больших дозах дофамин косвенно стимулирует α -адренорецепторы гладких мышц сосудов, что обусловлено, главным образом, усилением высвобождения НА из пресинаптических окончаний адренергических нейронов (эфедриноподобное действие). В результате этого повышается ОПСС (вазоконстрикторное действие), что приводит к увеличению АД. При применении больших (вазоконстрикторных) доз дофамина происходит активация β_1 -адренорецепторов сердца; за счет этого увеличивается ЧСС (кардиостимулирующее действие).

Показания к применению. Шок различного генеза (кардиогенный, послеоперационный, анафилактический) и тяжелый коллапс. При гиповолемическом шоке используют только после восстановления ОЦК.

Применение. Дофамин вводят только внутривенно капельно (свежеприготовленный раствор). В качестве вазоконстриктора используют в дозе 0,0003–0,0007 г в минуту; макси-

мальная доза — 0,0015 г в минуту. Детям обычно вводят в дозе 0,000004–0,000006 г на килограмм массы тела в минуту. Длительность введения препарата определяется индивидуально (возможно до 28 дней).

Противопоказания. Тиреотоксикоз, феохромоцитома, закрытоугольная форма глаукомы, аденома предстательной железы, аритмии, бронхиальная астма. При беременности препарат назначают только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Побочные эффекты. Возможны тахикардия, боли за грудиной, тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, тремор; при применении высоких доз — развитие аритмий.

Особые указания. Больным, принимающим ингибиторы MAO, дофамин вводят в дозах, которые в 10 раз меньше рекомендуемых.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Усиление действия α- и β-адреномиметиков
Гуанетидин	Усиление симпатомиметического действия
Ингибиторы MAO	Усиление действия ингибиторов MAO. Больным, принимающим ингибиторы MAO, дофамин следует вводить в дозах, которые в 10 раз меньше рекомендуемых
Натрия бикарбонат	Раствор дофамина инактивируется при щелочной реакции среды
Салуретические диуретики	Усиление действия салуретических диуретиков

Эпинефрин (международное название — epinephrine)

Фирменные названия: Adrenaline, Adrenaline hydrotartrat, Adrenaline hydrochloride, D-Epinephrine.

Форма выпуска: раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Активное вещество в виде гидротартрата (0,18 % раствор) или гидрохлорида (0,1 % раствор). Является прямым адреномиметиком, стимулирующим α- и β-адренорецепторы различной локализации. На-

более выражено действие эпинефрина на ССС систему: увеличивается ЧСС, повышается ССС, УО и МОС, облегчается AV-проводимость, повышается автоматизм. Это приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. Эпинефрин суживает сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, в меньшей степени — скелетных мышц. За счет повышения ОПСС увеличивает АД (преимущественно сАД). Прессорный эффект может вызвать кратковременное рефлекторное замедление ЧСС. Расслабляет гладкие мышцы бронхов. Понижает тонус и моторику ЖКТ. Вызывает гипергликемию.

Показания к применению. Для повышения АД при шоке и коллапсе, в том числе в комплексной терапии анафилактического шока. Эпинефрин способен купировать бронхоспазм.

Применение. Препарат вводят подкожно, реже — внутримышечно или внутривенно. Взрослым в дозе 0,0002–0,00075 г (0,2–0,75 мл), детям — 0,0001–0,0005 г (0,1–0,5 мл). Высшая доза при подкожном введении: разовая — 0,001 г, суточная — 0,005 г.

Противопоказания. Артериальная гипертония, выраженный атеросклероз, аневризмы, тиреотоксикоз, сахарный диабет, закрытоугольная глауком, беременность, наркоз, вызванный фторотаном, циклопропаном, хлороформом.

Побочные эффекты. Повышает вероятность возникновения аритмий.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминофиллин	Усиление действия аминофиллина
Норэпинефрин	Способствует развитию нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии. Возможен летальный исход
Тиреоидные средства	Усиление эффектов тиреоидных средств

Норэпинефрин (международное название — norepinephrine)

Фирменные названия: Arterenol, Levophed, Norartrinal, Levarterenol bitartrate, Noradrenaline hydrotartrate.

Ф о р м а в ы п у с к а: 0,2 % раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат относится к прямым адреномиметикам, в большей степени активизирующим α -адренорецепторы (α_1 - и α_2 -практически в равной степени), чем β -адренорецепторы. Это обстоятельство определяет то, что препарат относят к α -адреномиметикам. Активация α -адренорецепторов гладких мышц артериол (преимущественно кожи и мезентериальных) приводит к повышению ОПСС, перераспределению крови в магистральные сосуды (“централизация кровообращения”), повышению АД. Это имеет позитивное значение при коллапсе, так как способствует улучшению кровоснабжения жизненно важных органов.

Применение норадреналина гидротартрата улучшает кровоснабжение мозга и сердца, но не почек, поскольку их артериолы в этом случае суживаются.

Препарат не всасывается в ЖКТ, так как в стенке кишечника происходит его инактивация. При внутривенном введении действие норадреналина гидротартрата продолжается около 5 мин, что связано с быстрым захватом препарата пресинаптическими окончаниями адренергических нейронов. Он также подвергается инактивации КОМТ на постсинаптических мембранах клеток исполнительных органов, получающих адренергическую иннервацию.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Коллапсы, вызванные травмами, хирургическими операциями, отравлениями; кардиогенный шок средней тяжести.

П р и м е н е н и е. Для достижения продолжительного действия инфузия препарата должна быть продолжительной. Назначают препарат внутривенно капельно в дозе 0,002-0,004 г (в 500 мл 5 % глюкозы).

При введении норадреналина гидротартрата следует контролировать САД!

П р о т и в о п о к а з а н и я. Атеросклероз, полная AV-блокада, фторотановый и циклопропановый наркоз.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Тошнота, рвота, озноб, сердцебиение (при быстром введении); при попадании под кожу — некроз.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминофиллин	Усиление действия аминофиллина
Эпинефрин	Способствует развитию нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии. Возможен летальный исход
Тиреоидные средства	Усиление эффектов тиреоидных средств

3.3. Лекарственные средства для длительного лечения артериальной гипотонии

Амезина метилсульфат (международное название — *amezinium metilsulfate*)

Фирменное название: Regulton.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г.

Фармакологические свойства. Активирует кровообращение и является средством новой структуры и типа действия. Повышает патологически пониженное давление крови и усиливает сократительную способность сердца. Регултон нормализует нарушенную при принятии вертикального положения регуляцию кровообращения и связанные с этим неприятные физические ощущения. При этом повышается ОЦК; ОПСС и ЧСС остаются практически неизменными.

Показания к применению. Длительный прием при артериальных гипотониях — эссенциальной, возрастной и симптоматической.

Применение. Препарат назначают взрослым и детям старше 12 лет. Обычно используют по 0,01 г 1-3 раза в день.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, феохромоцитомы, гипертензия, тиреотоксикоз, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Возможны расстройства со стороны ЖКТ, головная боль, головокружение, беспокойство, озноб, раздражительность.

О с о б ы е у к а з а н и я. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушениями ритма сердца, тяжелых органических поражениях сердца.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Ингибиторы МАО	Усиление действия амезина метилсульфата
Трициклические антидепрессанты	Ослабление действия амезина метилсульфата
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Ослабление действия амезина метилсульфата
Норэпинефрин	Усиление действия амезина метилсульфата

Вопросы и задания для самоконтроля

1. *Механизм действия норадреналина связан с:*

- а) активацией СДЦ;
- б) стимуляцией α -адренорецепторов;
- в) стимуляцией α - и β -адренорецепторов;
- г) стимуляцией Н-холинорецепторов;
- д) стимуляцией β -адренорецепторов.

2. *Механизм действия дофамина обусловлен:*

- а) активацией α -адренорецепторов;
- б) активацией β -адренорецепторов;
- в) активацией дофаминовых рецепторов I типа;
- г) активацией дофаминовых рецепторов II типа;
- д) всем перечисленным выше.

Глава 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной антиангинальной терапии; приобрести навыки анализа и представления информации об антиангинальных препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Лечение больных со стенокардией зависит в первую очередь от тяжести ее проявления, течения болезни и особенностей патофизиологических механизмов возникновения приступов стенокардии различных форм.

Ишемическая болезнь сердца имеет два основных клинических проявления — стенокардия (приступы загрудинных болей) и инфаркт миокарда (повреждение структуры кардиомиоцитов вплоть до гибели клеток), в основе которых лежит дисбаланс между доставкой сердцу кислорода и потребностью миокарда в кислороде. Иными словами, происходит ухудшение коронарной перфузии, уменьшение ОСКК, в результате чего потребность миокарда в кислороде превышает его реальную доставку.

Известно, что потребность миокарда в кислороде преимущественно зависит от ЧСС, состояния сократительной системы и

напряжения стенок полостей сердца (на которое влияет уровень АД). При гипертрофии желудочков и сердечной недостаточности эти параметры изменяются, вызывая увеличение потребности миокарда в кислороде. Чаще всего ИБС является следствием коронарного атеросклероза (около 95 % случаев). Считают, что диаметр коронарной артерии должен уменьшиться, по крайней мере, на 50-70 %, прежде чем коронарный кровоток станет недостаточным для обеспечения метаболических потребностей миокарда. Коронарные сосуды также могут быть подвержены и неатероматозным изменениям (врожденные аномалии, эмболия, аневризмы и расслаивание, воспалительные поражения). На коронарный кровоток также влияет тонус коронарных сосудов, АД (в частности, диастолическое перфузионное давление) и факторы, связанные с кровью (ОЦК, гематокрит, вязкость, константа диссоциации гемоглобина и кислорода, состояние свертывающей системы и тромбоцитов). В ряде случаев причиной стенокардии может быть спазм коронарных сосудов. Этиология спазма коронарных сосудов неясна; одной из причин могут быть изменения активности СНС (при эмоциональном стрессе, физической нагрузке).

Таким образом, несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой является следствием уменьшения ОСКК при сохранной потребности миокарда либо невозможности увеличения ОСКК при возросшей потребности в кислороде. Возможно также сочетание этих причин — нерациональное повышение потребности миокарда в кислороде с одновременным уменьшением коронарного кровотока.

Лекарственные средства, используемые для купирования или профилактики ишемии миокарда (приступов стенокардии как проявления ишемии), называются **антиангинальными**.

Большинство авторов выделяют три основные группы антиангинальных препаратов:

- ❖ органические нитраты;
- ❖ β-адреноблокаторы;
- ❖ антагонисты кальция.

Для купирования (устранения) приступов стенокардии необходимо использовать ЛС, действие которых развивается очень быстро (через 1-3 мин). Профилактику приступов предпочти-

тельно проводить препаратами, действующими продолжительно (несколько часов).

4.1. Органические нитраты

Основным представителем органических нитратов является нитроглицерин, выпускаемый фармацевтической промышленностью в большом разнообразии лекарственных форм, обеспечивающих как очень быстрое (в течение 1-3 мин), так и продолжительное (до нескольких часов) развитие антиангинального действия. Все это позволяет использовать препараты нитроглицерина (в зависимости от лекарственных форм) для купирования и профилактики приступов стенокардии. Нитроглицерин относится к числу “долгожителей”, он известен человечеству уже более 150 лет. Клиническая эффективность при стенокардии была отмечена врачом William Murrell в 1879 году. Механизм антиангинального действия нитроглицерина долгое время был спорным, но в настоящее время уже накопилось достаточное количество знаний, позволяющих представить этот многокомпонентный механизм в полном объеме.

Нитроглицерин (международное название — nitroglycerin)

Фирменные названия: Nitroglycerin, Maycor Nitrospray, Nitromint, Nitrolingual-Spray.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,00025 и 0,0005 г; капсулы, содержащие масляный раствор, по 0,0005 г; 1 % спиртовой раствор для приема внутрь, содержащий в 1 мл 0,01 активного вещества, флаконы по 10 мл; дозированный аэрозоль для сублингвального применения, в одной дозе — 0,0004 г активного вещества.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Нитроглицерин (глицеролтринитрат) имеет в составе своей молекулы 3 группы NO₂; в процессе метаболизма нитроглицерина (как и некоторых других нитратов) образуется оксид азота (NO). Именно это при использовании нитроглицерина обуславливает возникновение эффектов, подобных тем, которые вызывает эндогенный эндотелиальный релаксирующий фактор, представляющий собой оксид азота. Эндогенный релаксирующий фактор синтезируется эндо-

телиальными клетками и является мощным активатором гуанилатциклазы, превращающей ГТФ в цГМФ. Роль последнего заключается в активизации процессов, способствующих расслаблению гладких мышц стенки сосудов. В частности, он способствует снижению внутриклеточной концентрации кальция (за счет снижения активности фосфолипазы С и уменьшения образования инозитолтрифосфата), усилению поглощения кальция эндоплазматическим ретикуломом, а также дефосфорилированию легких цепей миозина и дезагрегации актомиозина. В результате расслабляются гладкие мышцы сосудов, в первую очередь вен; понижается тонус артериальных сосудов.

Вследствие увеличения венозной емкости и уменьшения венозного возврата к сердцу снижается МОС, что определяет уменьшение выполняемой сердцем работы (снижение преднагрузки), а следовательно, и уменьшение потребности миокарда в кислороде. Генерализованная дилатация сосудов способствует снижению АД. Улучшение коронарного кровотока может происходить за счет релаксации коронарных сосудов. Снижение постнагрузки обеспечивается расширением артериол большого круга кровообращения и снижением ОПСС. В результате этого сердце в систолу работает с меньшим напряжением, что ведет к уменьшению его потребности в кислороде. Именно уменьшение потребности миокарда в кислороде в большей степени обеспечивает устранение его ишемии, так как при сниженной потребности в кислороде имеющийся уровень кровоснабжения сердца оказывается достаточным.

Следует отметить, что вызываемое нитроглицерином (нитратами в целом) понижение АД приводит к рефлекторному повышению активности СНС, чем объясняется развитие тахикардии и усиление сердечных сокращений. В конечном итоге это может приводить к ухудшению кровоснабжения миокарда и способствовать возникновению парадоксального эффекта — учащению приступов стенокардии, утяжелению течения заболевания. Это нежелательное действие нитратов может быть устранено путем их комбинирования с β -адреноблокаторами, которые препятствуют развитию эффектов, вызываемых рефлекторным возбуждением СНС.

К весьма важным механизмам антиангинального действия нитроглицерина следует отнести его способность вызывать пере-

распределение крови от интактных участков миокарда к ишемизированным субэндокардиальным зонам, что обусловлено не только прямой вазодилатацией крупных эпикардиальных сосудов, но и понижением коронарного сопротивления в зоне ишемии за счет уменьшения напряжения стенки левого желудочка. Уменьшение напряжения стенки левого желудочка сопровождается улучшением коллатерального кровообращения (за счет снижения диастолической компрессии сосудов).

Прием нитроглицерина не изменяет характер ауторегуляторных процессов коронарной вазодилатации (мелких артерий), главным индуктором которой является ишемия миокарда. Суть ауторегулирующего механизма состоит в том, что при повышении потребности сердца в кислороде или его дефиците в миокарде происходит увеличение концентрации кислых метаболитов, в том числе молочной кислоты, возрастает парциальное давление CO_2 , концентрация ионов водорода и калия. Это способствует расслаблению гладких мышц этих артерий и их дилатации, а следовательно, увеличению коронарного кровотока. Возросший дефицит кислорода, например, при физической нагрузке, не всегда может быть компенсирован включением ауторегулирующих механизмов, что приводит к дисбалансу между потребностью в кислороде и его доставкой; проявлением этого является приступ стенокардии.

Таким образом, в механизме антиангинального действия нитроглицерина ведущую роль играет снижение под его влиянием потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения пред- и постнагрузки сердца.

Коронародилатирующая способность нитроглицерина может не проявляться из-за ригидности и утраты эластичности коронарных артерий. Если же дилатация коронарных артерий и имеет место, то не является определяющим моментом в развитии антиангинального действия. Важным звеном антиангинального действия нитроглицерина является его способность обеспечивать перераспределение крови в ишемизированную зону миокарда. Это обеспечивает высокую эффективность и надежность нитроглицерина как антиангинального средства при всех основных формах стенокардии.

В основе же дифференцированного подхода к назначению препаратов нитроглицерина для купирования приступов либо для их профилактики лежат отличия фармакокинетики его различных лекарственных форм. Для купирования приступов стенокардии используется сублингвальный способ введения нитроглицерина. Преимущества этого способа состоят в том, что слизистая оболочка полости рта отличается обильным кровоснабжением, непосредственно связанным с системным кровотоком, поэтому действие препарата наступает быстро. При этом препарат не разрушается кислым желудочным соком, не замедляется развитие эффекта вследствие замедления эвакуации из желудка или эффекта “первого прохождения” через печень, так как только 15 % сердечного выброса расходуется на кровоснабжение печени. К недостаткам сублингвального способа следует отнести то, что при частом регулярном использовании нитроглицерина раздражается слизистая оболочка, а избыточная саливация способствует заглатыванию препарата, в связи с чем теряется преимущество этого пути введения. Нитроглицерин, принятый сублингвально, быстро абсорбируется и поступает в основном в системное кровообращение. При приеме внутрь абсорбция через слизистую оболочку желудка достаточно высокая, но поступая в печень, нитроглицерин метаболизируется с большой скоростью, практически полностью при “первом прохождении”. В печени нитроглицерин неферментативным путем реагирует с глутатионом, образуя неорганический нитрат и окисленный глутатион. Метаболитами нитроглицерина являются ди- и мононитраты, а конечный метаболит — глицерин. Для метаболитов период полувыведения составляет 4 ч. Биологическая активность динитрата глицерина в 10 раз, а неорганического нитрата в 40 раз меньше, чем активность тринитрата глицерина (нитроглицерина); мононитрат глицерина неактивен. Значительная часть ди- и мононитрата глицерина образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой; метаболиты в основном выводятся через почки. Кроме того, нитроглицерин метаболизируется в эритроцитах при участии сульфгидрильных радикалов, а также при взаимодействии с восстановленным гемоглобином. Количество восстановленного гемоглобина играет важную роль в их метаболической активности. Часть метаболитов экскретируется через легкие с выдыхаемым воздухом.

При сублингвальном приеме препарат устраняет приступ в течение первых 3-5 мин, однако, у 6-8 % больных он оказывается неэффективным. Высокая надежность действия нитроглицерина при стенокардии позволила использовать его для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда: отсутствие быстрого антиангинального эффекта препарата может свидетельствовать о наличии у больного инфаркта миокарда.

Если приступ стенокардии купирован, но при этом в полости рта больного остается часть принятой таблетки, то для прекращения дальнейшего всасывания препарата необходимо выплюнуть таблетку или проглотить ее (в результате этого препарат метаболизируется при “первом прохождении” через печень). Такой прием позволит уменьшить концентрацию нитроглицерина в крови.

Период полувыведения нитроглицерина — 4,5-7,5 мин. Концентрация препарата после сублингвального введения в обычных дозах очень мала — десятые доли нанограмма; терапевтическая концентрация нитроглицерина в крови — 0,5 нг/мл. После сублингвального приема препарата пик его концентрации в плазме крови достигается через 2-3 мин, далее к 7-й минуте она снижается на 50 % и уже через 16-20 мин нитроглицерин практически не определяется в крови. Вследствие быстрого метаболизма и малых концентраций препарата определение его в крови затруднено. Необходимо учитывать, что концентрация препарата в артериальной крови выше, чем в венозной (из-за выраженного метаболизма в печени).

Для профилактики приступов стенокардии используют нитроглицерин в лекарственных формах, обеспечивающих его пролонгированное действие:

- ❖ *пероральные* (изготовлены методом микрокапсулирования): Nit-Ret, Nitro Mack, Nitro Mack Retard, Nitrolingual Retard, Nitromint, Nitrong, Sustac mite, Sustac forte, Sustonit;
- ❖ *апликационные* (закрепляются на слизистой оболочке или на коже): Deponit, Nitradisk, Nitroderm TTS, Nitro-Dur, Nitro;
- ❖ *инъекционные* (для внутривенного введения): Nirmin, Nitro, Nitro Mack, Nitro Pohl Infus, Nitroject, Perlinganit.

Пероральные лекарственные формы нитроглицерина пролонгированного действия представляют собой таблетки по 0,0025 г; 0,0026 г, 0,005 г; 0,0064 и 0,0065 г; капсулы по 0,0025 г; 0,005 г и

0,0065 г, содержащие гранулы нитроглицерина, из которых в кишечнике в течение длительного времени высвобождается активное вещество; затем происходит его всасывание в кровоток. Фармакодинамика нитроглицерина пролонгированных лекарственных форм не отличается от таковой сублингвальных форм; отличия состоят в фармакокинетике.

Эти формы имеют довольно большой латентный период: от момента введения до начала действия проходит не менее 10 мин, а иногда около 1 ч (Nitrong). После приема внутрь таблетки нитроглицерина пролонгированного действия в дозе 0,0065 г препарат обычно начинает определяться через 20 мин, а через 20-60 мин концентрация препарата достигает пика; нитроглицерин сохраняется в сыворотке крови, по крайней мере, в течение 2 ч. Доза нитроглицерина 0,0025 г в таблетке пролонгированного действия не дает определяемой концентрации препарата в крови. Биодоступность нитроглицерина из таблеток Sustac по отношению к сублингвальной форме — менее 10 %. Существуют сомнения относительно возможности достижения терапевтической концентрации нитроглицерина в сыворотке крови после приема таблетки Sustac в дозе 0,0026 г. Фармакодинамические эффекты после приема таблетки Nitrong в дозе 0,0065 г на 2-3 ч продолжительнее, чем у Sustac.

Аппликационные лекарственные формы пролонгированного нитроглицерина представлены ТТС площадью 8 см², 10 см², 15 см², 16 см², 20 см², а также мазью, содержащей 0,02 г активного вещества в 1 г мази. Скорость высвобождения активного вещества составляет 0,005 г/сут (для ТТС площадью 8 и 10 см²), 0,0075 г/сут (для ТТС 15 см²) и 0,01 г/сут (для ТТС 16 и 20 см²). После прикрепления ТТС или нанесения мази (столбика длиной 12,5 мм, 25 или 50 мм, что соответствует 0,0075 г, 0,015 или 0,03 г нитроглицерина) на тело (чаще всего на грудную клетку), происходит постепенное его поступление в кожу, затем в системный кровоток. Аппликационные системы обеспечивают относительно постоянную концентрацию препарата в течение рекомендуемого периода времени. Пик концентрации нитроглицерина при трансдермальном введении достигается медленно — ко второму часу, затем снижается и обычно к шестому часу становится ниже терапевтического уровня.

Длительный ежедневный прием нитроглицерина способствует развитию привыкания, которое проявляется не только отсутствием головной боли после применения препарата, но и угасанием терапевтического (антиангинального) эффекта вплоть до развития полной резистентности к нему. В этих случаях чувствительность к нитроглицерину может быть восстановлена лишь после временной отмены назначения и временной замены его другими лекарственными средствами; необходимо учитывать перекрестную толерантность не только к нитроглицерину, но и к другим органическим нитратам. В связи с этим следует учитывать возможность развития синдрома отмены: учащение приступов стенокардии при отмене назначения нитроглицерина.

Показания к применению. Профилактика и купирование приступов стенокардии (стабильной и нестабильной).

Инъекционную форму нитроглицерина применяют при инфаркте миокарда (способствует уменьшению степени некроза в миокарде), а также для регулируемой гипотонии во время хирургических операций.

Применение. Для купирования приступов стенокардии обычно достаточно 1 таблетки под язык (также используют 2-3 капли 1 % раствора на небольшом кусочке сахара, либо 1 дозу аэрозоля при задержке дыхания); антиангинальный эффект развивается, как правило, в течение 1-3 мин. При недостаточном эффекте применяют 2-3 таблетки в течение 15 мин. Больной при этом должен находиться в положении сидя. Нитроглицерин сублингвально можно также применять с целью профилактики возможного приступа, например, за 2-3 мин до выхода на улицу, особенно в морозный день или при предстоящем подъеме по лестнице.

Таблетки нитроглицерина пролонгированного действия не следует помещать под язык; их принимают целиком (не разжевывая) внутрь в дозе 0,005-0,0052-0,0065 г (0,0064 г). Максимальная разовая доза составляет 0,013 г; максимальная суточная доза — 0,039 г. Кратность приема — 2-3 раза в сутки.

Инъекционное введение нитроглицерина осуществляют только в стационарных условиях при постоянном контроле состояния сердечно-сосудистой системы. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Раствор готовят *ex tempore*. Например, Nitroject, содержащий 0,005 г в 1 мл, готовят следующим образом: 10 мл препарата разводят в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или

5 % раствора глюкозы; содержание активного вещества в этом случае составляет 100 мкг/мл. Готовый раствор вводят капельно с начальной скоростью 5 мкг/мин. Скорость введения можно увеличивать на 5 мкг/мин каждые 3-5 мин в зависимости от клинической ситуации. Если при скорости введения 10-20 мкг/мин не получено никакого эффекта, дальнейший прирост скорости введения должен составлять 10-20 мкг/мин. При появлении ответной реакции (в частности, снижение АД) дальнейшее повышение скорости инфузии не проводится или проводится через более продолжительные интервалы времени. Продолжительность введения зависит от динамики клинических симптомов и гемодинамических показателей и может составлять от нескольких часов до 3 суток. В процессе введения препарата следует постоянно контролировать ЧСС, АД, а также учитывать объем вводимой жидкости.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к нитратам, шок, коллапс, артериальная гипотония (сАД ниже 100 мм рт. ст., дАД ниже 60 мм рт. ст.), острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения левого желудочка, токсический отек легких, геморрагический инсульт, повышенное внутричерепное давление, закрытоугольная глаукома.

Побочные эффекты. Отсутствие избирательного действия нитроглицерина на сосуды в основном определяет его побочные эффекты. Генерализованная вазодилатация, вызываемая препаратом, может быть причиной выраженного снижения АД, головокружения, ортостатической гипотензии и даже коллапса. Глубокие обмороки при использовании нитроглицерина быстро устраняются применением кислорода и приданием больному положения с опущенной головой для усиления притока венозной крови. Возникающая в результате снижения АД ишемия мозга может способствовать возбуждению ядер блуждающего нерва, что сопровождается появлением холодного пота, тошнотой, рвотой, произвольным мочеотделением и дефекацией. Довольно часто при приеме нитроглицерина отмечается пульсирующая головная боль, иногда довольно интенсивная (связано с дилатацией менингеальных сосудов). Это может служить причиной отказа больного от приема препарата. Для уменьшения головной боли при приеме нитроглицерина его комбинируют с ацетилсалициловой кислотой, валидолом. При ежедневном приеме препарата через 2-5 дней головные боли перестают беспокоить, так

как развивается привыкание (головная боль может возникнуть при использовании больших доз нитроглицерина). Если в течение нескольких дней больной не принимал препарат, головные боли после его приема могут возобновиться.

Побочные эффекты нитроглицерина пролонгированного действия практически не отличаются от таковых при приеме сублингвальных форм препарата.

Передозировка. Выраженная артериальная гипотония, коллапс, тахикардия (иногда брадикардия), цианоз; возможно развитие метгемоглобинемии.

Особенности назначения. В период лечения препаратом следует исключить употребление алкоголя, так как это способствует усилению гипотензивного эффекта нитроглицерина. С осторожностью следует назначать больным с выраженным церебральным атеросклерозом, пожилым пациентам, в периоды беременности и лактации.

Следует отметить: поскольку нитроглицерин относится к нестабильным соединениям, имеет место его потеря при хранении. В открытом состоянии потери нитроглицерина могут составлять до 32 % за одну неделю. В пластмассовых упаковках препарат теряет активность на 50 % через 24 ч и на 80 % через 72 ч хранения. Таблетки нитроглицерина наиболее стабильны при хранении в стеклянных трубках, если они плотно закупорены. Закупоривать трубки желательно вискозой (искусственным шелком), плотной резиновой пробкой, а не ватой и другими материалами, которые абсорбируют препарат. Однако даже при правильном хранении (в темноте, в плотно закупоренном виде) желательно каждые 2 мес. заменять препарат свежим. Считают, если таблетка, помещенная под язык, не вызывает местного жжения, покраснения лица и пульсации в голове, она неактивна.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление гипотензивного действия; угроза развития коллапса
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного и антиангинального действия
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного и антиангинального действия

Клиническая фармакология
антиангинальных лекарственных средств

Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия
Гепарин	Ослабление действия гепарина
Дигидроэрготамин	Возможно повышение концентрации дигидроэрготамина в плазме
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы МАО	Усиление гипотензивного действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление гипотензивного действия
Новокаинамид	Усиление гипотензивного действия
Хинидин	Усиление гипотензивного действия

Изосорбид динитрат (международное название — isosorbide dinitrate)

Фирменные названия: Apo-ISDN, Ditrage, Iso Mack, Iso Mack Retard, Isodinit, Nitrosorbid (для приема внутрь); Dignonitrat, Ditrage, Iso Mack, Iso Mack Retard, Isodinit, Isoket, Isolong, Isosorb Retard, ISDN, Kardiket, Cardix, Cardioguard SR, Kardonit (продолжительные формы); Iso Mack Spray, Isoket (дозированный оральная аэрозоль); Isoket (мазь); Iso Mack Spray TD (накожный аэрозоль); Isoket (концентрат для инфузий).

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 и 0,03 г; таблетки и капсулы ретард по 0,02 г; 0,04 г; 0,06 и 0,12 г; таблетки сублингуальные по 0,005 г; дозированный оральная аэрозоль — 1 доза содержит 0,00125 г активного вещества; концентрат для инфузий — в 1 мл содержится 0,0005 или 0,001 г активного вещества; дозированный накожный аэрозоль — 1 доза содержит 0,03 г активного вещества; мазь — 1 г содержит 0,1 г активного вещества.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Изосорбид динитрат является органическим нитратом, что определяет сходство фармакодинамических эффектов с таковыми при приеме нитроглицерина. В то же время необходимо отметить, что при длительном назначении (более 2 мес.) отчетливее проявляется толерантность к его антиангинальному и гемодинамическому

действию, причем эффекты восстанавливаются через несколько дней после временной отмены препарата.

При приеме сублингвальных таблеток или аэрозоля препарат купирует приступ стенокардии в течение 2-3 мин (действие нитроглицерина обычно проявляется несколько быстрее), эффект продолжается около 1 ч.

Препарат хорошо абсорбируется при сублингвальном и оральном приеме. После приема внутрь биодоступность составляет 58 % принятой дозы, таблеток пролонгированного действия — 43 %, а при местной аппликации на кожу — 30 %. После приема 0,005 г сублингвально препарат быстро абсорбируется и пик концентрации в плазме крови устанавливается быстрее (через 15 мин), чем после приема внутрь той же дозы (через 30 мин). Период полувыведения при сублингвальном приеме — 30-50 мин, а после приема внутрь — около 2 ч. Препарат быстро метаболизируется при “первом прохождении” через печень. Метаболиты 2- и 5-мононитраты изосорбида вазоактивны, но в меньшей степени, чем изосорбида динитрат.

Показания к применению. Купирование приступов стенокардии, их профилактика.

Применение. Для купирования приступов стенокардии необходимо разжевать таблетку и держать ее сублингвально; используют таблетки по 0,005 или 0,01 г (или 1/2 таблетки по 0,02 г) или 1-3 дозы орального аэрозоля впрыскивают в полость рта с интервалом около 30 с при задержке дыхания. При инфаркте миокарда начальная доза составляет 1-3 ингаляции; если через 5 мин не наступает улучшение, ингаляции можно повторить при постоянном контроле ЧСС и АД.

Для профилактики приступов стенокардии назначают в начальной дозе 0,01 г 4-5 раз в сутки. При недостаточной эффективности дозу можно увеличивать до 0,06-0,12 г в сутки. Кратность назначения таблеток средней продолжительности действия (по 0,005 г, 0,01 г и 0,02 г) — 3-4 раза в сутки; для таблеток ретард по 0,02 г — 2-3 раза в сутки; по 0,04 и 0,06 г — 2 раза в сутки; по 0,12 г — 1 раз в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к нитратам, выраженная артериальная гипотония, коллапс, шок, острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения левого желудочка, токсический отек легких, геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, закрытоугольная глаукома.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Головная боль, головокружение, тошнота, гиперемия лица, ощущение жара, тахикардия, понижение АД, сонливость. В начале лечения может иметь место снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям. В редких случаях — ишемия мозга, коллапс.

О с о б ы е у к а з а н и я. С осторожностью назначают препарат при склонности к гипотонии, пожилым пациентам, беременным и кормящим. В период лечения, особенно в случае постепенного увеличения дозы, необходим контроль АД и ЧСС.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Алкоголь	Усиление гипотензивного действия
α - и β -адреномиметики	Снижение антиангинального действия
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного и антиангинального действия
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление гипотензивного действия

4.2. β -адреноблокаторы как антиангинальные лекарственные средства

Механизм действия β -адреноблокаторов рассмотрен в гл. 2. Антиангинальный эффект препаратов этой группы обусловлен прежде всего их способностью уменьшать частоту и силу сердечных сокращений, а также сократимость миокарда. Более того, β -адреноблокаторы предупреждают увеличение ЧСС при физических и эмоциональных нагрузках. В результате этого уменьшается потребность миокарда в кислороде. Увеличение продолжительности диастолы способствует возрастанию периода диастолической перфузии миокарда, что также ведет к уменьшению дисбаланса между потребностью сердца в кислороде и его доставкой. Положительное значение имеет способность β -адреноблокаторов уменьшать содержание свободных жирных кислот в миокарде. Анти-

ангинальное действие обычно сопровождается устранением электрической нестабильности миокарда, что предупреждает развитие некоторых видов нарушений ритма сердца, возникающих в период приступов стенокардии (экстрасистолия, фибрилляция желудочков). Это предупреждает развитие внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков. При длительном применении β -адреноблокаторов (несколько недель) наблюдается понижение ОПСС, которое в начале назначения этих препаратов чаще возрастает. Отсроченное снижение ОПСС способствует уменьшению постнагрузки, что также имеет значение для антиангинального эффекта β -адреноблокаторов.

Высокая антиангинальная активность β -адреноблокаторов в настоящее время не вызывает сомнений, тем не менее имеются данные, ограничивающие безоговорочное использование этой группы лекарственных средств для лечения всех без исключения клинических вариантов стенокардии. Это связано с тем, что не все β -адреноблокаторы обладают способностью взаимодействовать только с β_1 -адренорецепторами сердца (см. гл. 2), некоторые из них также блокируют β_2 -адренорецепторы коронарных сосудов. Как уже отмечалось, кардиоселективность этих препаратов относительна; блокада β_2 -адренорецепторов может проявляться при увеличении дозы кардиоселективных β -адреноблокаторов. При блокаде β_2 -адренорецепторов коронарных сосудов создается условие относительного увеличения плотности α -адренорецепторов, через которые реализуется вазоконстрикторный эффект НА (и других адреномиметиков). Это приводит к уменьшению коронарного кровотока. Тем не менее уменьшение потребности миокарда в кислороде, обусловленное снижением ЧСС и ССС, уравновешивает снижение коронарного кровотока и обеспечивает антиангинальный эффект β -адреноблокаторов. В ишемизированной зоне миокарда не происходит вазоконстрикции из-за “включения” ауторегулирующих механизмов вазодилатации, вызванных ишемией, что способствует перераспределению крови в ишемизированную зону. Совместное использование β -адреноблокаторов с коронародилататорами (дипиридамом) позволяет устранять “феномен коронарного обкрадывания”; последние, как известно, способны вызывать перераспределение крови в неишемизированные участки миокарда, уменьшая кровоснабжение ишемизированных зон. Вместе с тем возможное нежелатель-

ное действие на коронарный кровоток практически исключает применение β -адреноблокаторов при стенокардии Принцметала, в основе которой лежит спазм коронарных артерий; в некоторых случаях это даже опасно.

Основным показанием для использования β -адреноблокаторов в качестве антиангинальных средств должна быть стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), так как в основе антиангинального действия этих веществ лежит снижение потребности миокарда в кислороде в покое и при физической нагрузке.

β -адреноблокаторы также вызывают уменьшение сократительной способности миокарда, чем могут усугубить имеющуюся сердечную недостаточность, или сами могут способствовать повышению конечного диастолического давления и увеличению периода изгнания (о применении β -адреноблокаторов при ХСН см. в гл. 7). Это должно приводить к увеличению потребности миокарда в кислороде, но уменьшение ЧСС и ССС (соответственно уменьшение потребности сердца в кислороде) в конечном итоге способствует снижению этой потребности.

Перечисленные нежелательные эффекты β -адреноблокаторов могут быть устранены путем комбинирования их с другими антиангинальными средствами. Так, наиболее рациональная комбинация — β -адреноблокаторы и нитраты, в частности нитроглицерин. Совместное использование этих групп препаратов способствует предупреждению их нежелательных эффектов. С одной стороны, β -адреноблокаторы препятствуют развитию тахикардии и повышению сократимости миокарда, связанных с приемом нитроглицерина (см. выше), чем потенцируют его антиангинальное действие. С другой стороны, β -адреноблокаторы предупреждают развитие нежелательных эффектов, обусловленных рефлекторным возбуждением СНС в ответ на боль при приступе стенокардии. В свою очередь, нитраты предупреждают или устраняют, вызываемое β -адреноблокаторами повышение диастолического объема и конечного диастолического давления, а также периода изгнания. Тем не менее подобная комбинация потенциально несет в себе возможность значительного понижения АД, что может способствовать уменьшению коронарной перфузии. Это должно учитываться при планировании совместного применения

этих препаратов. Также важно помнить о способности β -адреноблокаторов понижать сократительную способность миокарда, ЧСС и сердечный выброс. В связи с этим предпочтение, вероятно, должно отдаваться β -адреноблокаторам, обладающим внутренней симпатомиметической активностью и в меньшей степени обладающим кардиодепрессивным действием.

Клинико-фармакологическая характеристика некоторых β -адреноблокаторов представлена в гл. 2. В данном подразделе рассмотрим аспекты применения основных представителей β -адреноблокаторов в качестве антиангинальных средств, используемых для профилактики приступов стенокардии.

Пропранолол в качестве антиангинального средства назначают в начальной дозе 0,02 г 3 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 0,08 г 2-3 раза в сутки; капсулы ретард (0,16 г) назначают 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 0,24 г.

Метипроналол назначают в начальной дозе 0,01 г (постепенно увеличивая ее на 0,01 г) до достижения максимального терапевтического эффекта. Для профилактики приступов стенокардии суточная доза обычно составляет 0,08 г, при необходимости — 0,12 г и более 2-3 раза в сутки.

Надолол при стенокардии назначают в начальной дозе 0,04 г 1 раз в сутки. При недостаточной выраженности клинического эффекта еженедельно увеличивают дозу на 0,02-0,04 г. У большинства пациентов желаемый антиангинальный эффект достигается при дозе 0,12-0,16 г, которую обычно принимают в 2 приема. Максимальная суточная доза — 0,24 г.

Тимолол для профилактики приступов стенокардии назначают в начальной дозе по 0,005 г 2-3 раза в день. При необходимости дозу можно увеличивать каждые 3 дня на 0,005-0,01 г. Максимальная суточная доза составляет 0,045 г. Для вторичной профилактики инфаркта миокарда тимолол назначают через 7-28 дней после острой фазы инфаркта в начальной дозе по 0,005 г 2 раза в сутки. Через 2 дня дозу повышают до 0,01 г 2 раза в сутки.

Бопиндолол назначают в начальной дозе 0,001 г в 1 прием (утром). При недостаточной эффективности доза повышается до 0,0015-0,002 г однократно (утром). Дальнейшее увеличение дозы, как правило, не проводят, а комбинируют препарат с другими антиангинальными средствами.

Оксипренолол как антиангинальное средство используется в разовой дозе 0,08 г 2 раза в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 0,32-0,48 г (в 2 приема).

Пенбутолол для профилактики приступов стенокардии назначают по 1 таблетке (0,04 г) в сутки. При необходимости через 3-6 недель доза может быть увеличена до 0,08 г (2 таблетки).

Пиндолол назначают в суточной дозе 0,0075-0,03 г, обычно разделенной на 2-3 приема. Максимальная разовая доза не должна превышать 0,02 г.

Атенолол назначают, подбирая дозу индивидуально. Начальная доза обычно составляет 0,05 г 1 раз в день; при недостаточной выраженности эффекта дозу увеличивают до 0,1-0,15 г в сутки. Максимальная суточная доза — 0,2 г; кратность назначения 1 или 2 раза в сутки.

Бисопролол применяют в дозах 0,0025-0,01 г 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 0,01 г, превышение которой допускается только в исключительных случаях.

Метопролол используют для профилактики приступов стенокардии, назначая в средней суточной дозе 0,1 г в 1-2 приема; при недостаточной выраженности эффекта суточную дозу постепенно увеличивают до 0,2 г. Максимальная суточная доза — 0,4 г. Таблетки ретард (0,2 г) принимают однократно (утром).

Галинолол для профилактики приступов стенокардии назначают в суточной дозе 0,1-0,2 г (возможно повышение дозы до 0,3 г); кратность назначения 1-2 раза в сутки. При тяжелой нестабильной стенокардии в первый день лечения назначают внутривенное введение препарата в дозе 0,01-0,02 г в час или 0,03-0,06 г в сутки; в последующем переходят на пероральный прием. В остром периоде инфаркта миокарда применение препарата начинают в первые сутки с внутривенного введения в дозе 0,01-0,03 г в час; суммарная доза в первые сутки должна составлять 0,05 г. Во вторые сутки продолжают внутривенное введение препарата в дозе, составляющей 50 % первоначальной дозы. Можно также назначать препарат внутрь в дозе 0,1-0,2 г (реже 0,3 г). Для вторичной профилактики инфаркта миокарда препарат назначают в средней суточной дозе 0,1-0,2 г в 1-2 приема; лечение следует начинать в позднем постинфарктом периоде.

Ацебутолол назначают в суточной дозе 0,4-0,8 г; кратность назначения обычно составляет два приема. Максимальная суточная доза — 1,2 г.

4.3. Антагонисты кальция как антиангинальные лекарственные средства

Антагонисты кальция как антиангинальные средства имеют большое значение. Это определяется ролью кальция не только в процессах вазоконстрикции сосудов (в том числе коронарных), обеспечении электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах, т.е. сократимости миокарда (повышение которой ведет к увеличению потребности миокарда в кислороде), но также его участием в процессах некроза кардиомиоцитов при ишемии миокарда. Роль кальция в процессе вазоконстрикции и механизм вазодилиатирующего действия антагонистов кальция описаны в гл. 2.

Более подробно рассмотрим Ca^{2+} -зависимые процессы, происходящие в миокарде при ишемии, что позволит лучше представить значение использования антагонистов кальция при ИБС.

Экспериментально установлено, что поврежденные длительной гипоксией или ишемией кардиомиоциты аккумулируют ионы Ca^{2+} . Прирост тканевого содержания кальция приводит к очень быстрому уменьшению содержания макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата и креатинфосфата). Как следствие истощения клеточных запасов субстратов нарушается работа различных АТФаз, ответственных за поддержание низкой миоплазматической концентрации Ca^{2+} . При достижении критического уровня концентрации кальция в цитозоле может наступить практически мгновенное разрушение сарколеммы и других липидобелковых мембран в результате активации эндогенных Ca^{2+} -активируемых фосфолипаз и протеаз. Следствие этих процессов — ишемия и ишемическое повреждение миокарда (некроз) углубляются.

Антагонисты кальция предотвращают накопление избытка ионов кальция в миокарде. В результате этого подавляется активность внутриклеточных Ca^{2+} -зависимых АТФаз, что определяет кардиопротективное действие антагонистов кальция. Необходимо отметить, что кардиопротективное действие антагонистов кальция проявляется при различных причинах ишемии миокарда, в частности, при введении β -адреномиметиков (изопrenalина) в дозах, способных вызвать некроз миокарда.

Антиангинальное действие антагонистов кальция обусловлено тем, что при их использовании в гладкомышечных клетках коронарных сосудов понижается Ca^{2+} -зависимый тонус; исчеза-

ют спастические сокращения и спазм сосудов. Это имеет большое значение при ангиоспастической стенокардии Принцметала. Снижая АД (за счет снижения ОПСС), антагонисты кальция уменьшают постнагрузку сердца, способствуя уменьшению потребности миокарда в кислороде.

Следует отметить, что антагонисты кальция способны устранять спазм коронарных артерий, индуцированный сердечными гликозидами. Последние, как известно, способствуют увеличению внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в гладкомышечных клетках коронарных сосудов, повышая их чувствительность к вазоконстрикторным воздействиям. В отношении способности устранять спазм коронарных артерий, индуцированный сердечными гликозидами, антагонисты кальция превосходят органические нитраты. Использование антагонистов кальция позволяет оказывать превентивный эффект в отношении сосудистого риска при интенсивной дигитализации.

Дозы антагонистов кальция при этом значительно ниже, чем те, которые могут снижать положительное инотропное действие сердечных гликозидов. Вместе с тем необходимо помнить, что антагонисты кальция уменьшают степень связывания сердечных гликозидов с белками плазмы крови (увеличивается фракция несвязанного вещества), что повышает риск развития дигиталисной интоксикации и потенцирования нежелательных эффектов сердечных гликозидов.

Антагонисты кальция уменьшают трансмембранный вход Ca^{2+} по медленным каналам кардиомиоцитов, в результате чего расщепление АТФ миофибрилярной АТФазой понижается. Это ведет к снижению силы сердечных сокращений и, как следствие, потребность сердца в кислороде уменьшается.

Изложенные выше аспекты действия антагонистов кальция определяют клиническую ценность данной группы как антиангинальных средств. Основным показанием к назначению антагонистов кальция является нестабильная стенокардия, в частности стенокардия Принцметала, обусловленная коронарораспазмом, а не повышением потребности миокарда в кислороде. Антагонисты кальция в этом случае устраняют нарушение коронарного кровотока за счет дилатации крупных коронарных артерий. Отмечено, что эффективность нифедипина при этой форме стенокардии выше, чем верапамила. Для повышения эффективности

нифедипина при вариантной стенокардии его комбинируют с нитроглицерином (*но не с β -адреноблокаторами*).

Антагонисты кальция при стабильной стенокардии не только улучшают коронарный кровоток, но и понижают потребность миокарда в кислороде. Использование антагонистов кальция в комбинации с β -адреноблокаторами, особенно при продолжительном приеме (2 недели и более), способствует предупреждению развития приступов стенокардии напряжения, снижает потребность большого в нитроглицерине, повышает переносимость физических нагрузок.

Антагонисты кальция в большей степени показаны больным с ИБС, которая сочетается с артериальной гипертензией, сопровождается аритмиями (об антиаритмическом действии антагонистов кальция см. гл. 8) или заболеваниями периферических сосудов (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно и др.).

Клинико-фармакологическая характеристика отдельных представителей этой фармакологической группы ЛС представлена в гл. 2. Рассмотрим лишь аспекты применения различных антагонистов кальция как антиангинальных средств. Общим для антагонистов кальция является то, что они противопоказаны в период беременности и лактации, так как могут оказывать влияние на обмен кальция в организме плода и новорожденного. Поэтому при назначении данных препаратов необходимо исключить беременность у женщин репродуктивного возраста. Также антагонисты кальция противопоказаны при остром инфаркте миокарда с явлениями сердечной недостаточности, артериальной гипотонии (сАД ниже 90 мм рт. ст.), коллапсе, кардиогенном шоке, декомпенсированной сердечной недостаточности, выраженной брадикардии (ЧСС — менее 55 ударов в минуту), а также при нарушениях функции проводящей системы сердца (синоаурикулярная или атриовентрикулярная блокада).

Верапамил для профилактики приступов стенокардии назначают внутрь в начальной дозе 0,04-0,08 г 3 раза в сутки или по 0,12-0,24 г 2 раза в сутки (для пролонгированных форм). Максимальная суточная доза препарата — 0,48 г. В случае необходимости использования инъекционной формы (под контролем врача) внутривенно вводят 0,005-0,01 г однократно, медленно (в течение 2 мин) под контролем АД и ЭКГ. При необходимости возможно повторное введение препарата через 30 мин. Для поддержания терапевтического эффекта можно проводить внутривенное вве-

дение препарата в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы; скорость введения — 0,005-0,01 г в час. Максимальная суточная доза в этом случае — 0,1 г; у пациентов с печеночной недостаточностью дозу сокращают на 50 %.

Амлодипин назначают в начальной дозе 0,005 г 1 раз в сутки; в случае необходимости доза может быть увеличена до 0,01 г (но не более).

Нифедипин обычно назначают не только с целью профилактики приступов стенокардии (в том числе стенокардии Принцметала), но в отдельных случаях препарат может быть использован для купирования приступов. Доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и чувствительности к препарату. Начальная доза обычно составляет 0,01 г 3-4 раза в сутки. При необходимости дозу препарата увеличивают до 0,02 г 3-4 раза в сутки. В особых случаях (стенокардия Принцметала) на короткое время доза может быть увеличена до 0,03 г 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,12 г. Таблетки рапид-ретард (Адалат СЛ) рекомендуется применять для длительной терапии; назначают по 0,02 г 1-2 раза в сутки (реже по 0,04 г 2 раза в сутки). Для купирования приступа стенокардии препарат можно назначать сублингвально по 0,01-0,02 г (редко 0,03 г). Внутривенное введение препарата для купирования приступа стенокардии в дозе 0,005 г осуществляют в течение 4-8 ч; максимальная суточная доза при этом составляет 0,015-0,03 г (может быть использована не более 3 дней). Для купирования острых спазмов коронарных артерий внутрикоронарно назначают инъекцию болюса в дозе 0,0001-0,0002 г. При стенозах крупных коронарных сосудов начальная доза составляет 0,00005-0,0001 г; введение осуществляют медленно, в течение 90-120 с, через катетер, находящийся непосредственно в коронарной артерии. Длительность действия препарата 3-15 мин.

Риодипин преимущественно используют при стабильной стенокардии II и III функциональных классов, а также стенокардии с высоким артериальным давлением или при остром инфаркте миокарда (если препараты нитроглицерина противопоказаны). Таблетированная лекарственная форма назначается в дозе 0,02-0,04 г 3 раза в день; максимальная суточная доза — 0,15 г. При инфаркте миокарда проводится длительная непрерывная инфузия 10 мл

раствора с помощью дозатора. Инфузия проводится от 5 до 51 ч, ее средняя скорость — 5-41,5 мкг/мин (в среднем 18,3 мкг/мин).

Фелодипин назначают для профилактики приступов стенокардии в дозе 0,005 г 1 раз в день.

Дилтиазем используют как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии. Для профилактики приступов назначают перорально по 0,06 г 3 раза в сутки или по 0,09 г 2 раза в сутки; при недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 0,18 г 2 раза в сутки. Пролонгированные формы назначают 1-2 раза в сутки в зависимости от дозировки; максимальная суточная доза составляет 0,36 г. Принимают препарат перед едой, не разжевывая. Для купирования острых приступов стенокардии препарат вводят внутривенно медленно (в течение 2-3 мин) в дозе 0,0003 г на килограмм массы тела. При необходимости введение этой дозы повторяют через 30 мин. Для внутривенного капельного введения препарат рекомендуется использовать в дозе 0,0002-0,001 г в минуту. Суточная доза при этом не должна превышать 0,3 г. При необходимости препарат может применяться в течение нескольких дней.

4.4. Антиангинальные лекарственные средства разных групп

Молсидомин (международное название — molsidomine)

Фирменные названия: Molsidomine, Molsidomine prolongatum, Corvaton.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,002 и 0,004 г; таблетки ретард по 0,008 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Молсидомин относится к группе сиднониминов. Его антиангинальное действие связано с уменьшением венозного возврата к сердцу (преднагрузки сердца), так как препарат является преимущественно венозным вазодилататором. Молсидомин в результате биотрансформации в организме выделяет окись азота (NO). В дальнейшем возникают те же эффекты, что и при использовании органических нитратов (см. подразд. 4.1), приводящие к вазодилатации. Это обстоятельство роднит молсидомин с нитроглицерином, а

также другими органическими нитратами и позволяет объединять их в группу “Венозные вазодилататоры”. В то же время нельзя не учитывать, что действие нитроглицерина на сосуды артериолярного бассейна системы кровообращения более отчетливое, чем молсидомина. В результате уменьшения преднагрузки сердца снижается его потребность в кислороде. Вместе с тем препарат способствует расширению крупных коронарных артерий, улучшает коллатеральное кровообращение, что особенно отчетливо проявляется при коронарном атеросклерозе. Молсидомин также способствует уменьшению дилатации желудочков. Отмечено, что препарат уменьшает образование серотонина и тромбксана, за счет чего ингибируется ранняя фаза агрегации тромбоцитов.

После приема внутрь препарат практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 60-70 %; остальные 30-40 % метаболизируются в печени. Молсидомин (SIN-10) превращается в печени в фармакологически активное соединение SIN-1, из которого неэнзимным путем образуется весьма нестойкое вещество SIN-1A, непосредственно выделяющее NO и разлагающееся в крови и тканях до фармакологически неактивного SIN-1C. Образуется и ряд других метаболитов. Минимальная действующая концентрация молсидомина в плазме крови 3-5 нг/мл. Действующее вещество не связывается с циркулирующими белками. Молсидомин в виде метаболитов выводится почками (90 %) и через кишечник (9 %); остальное количество выводится в неизменном виде. Период полувыведения препарата составляет 1,6 ч. При почечной недостаточности концентрация препарата в плазме крови не изменяется. При выраженном нарушении функции печени (возрастание бромсульфалеиновой пробы до 20-50 %) увеличиваются концентрация молсидомина в плазме крови и период полувыведения.

Действие молсидомина начинается примерно в течение первых 20 мин после приема, максимальный эффект достигается через 30-60 мин, длительность действия составляет 4-6 ч.

Показания к применению. Профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии, особенно в сочетании с левожелудочковой недостаточностью. Препарат показан при непереносимости или недостаточной эффективности других антиангинальных средств, а также в пожилом возрасте.

Молсидомин используют для профилактики приступов стенокардии в острой фазе инфаркта миокарда (после стабилизации кровообращения).

Применение. Назначают препарат обычно в дозе 0,004 г 2 раза в сутки. Иногда достаточно 0,002 г 2 раза в сутки, а в более тяжелых случаях, при напряженной физической или психической нагрузке, может потребоваться доза 0,004 г 3 раза в сутки. При инфаркте миокарда (после стабилизации гемодинамики) препарат назначают по 0,008 г (таблетки ретард) 3 раза в сутки. Таблетку необходимо принимать целиком, запивая большим количеством воды. Препарат следует хранить в защищенном от света месте.

Противопоказания. Выраженная артериальная гипотония (сАД ниже 100 мм рт. ст.), понижение центрального венозного давления, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможны артериальная гипотония (вплоть до коллапса), головная боль, головокружение, редко тошнота, аллергические реакции в виде кожных высыпаний, бронхоспазма.

Особые указания. Несмотря на сообщения, что сублингвальное использование препарата способствует купированию приступа стенокардии, рекомендовать его для этого нецелесообразно, так как эффект развивается не ранее, чем через 10-20 мин.

Препарат может нарушать способность к управлению транспортными средствами, затрудняет работу в системе человек—машина. При сочетании с алкоголем усиливается склонность к гипотензивным реакциям. В первый триместр беременности препарат можно назначать только по жизненным показаниям.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного действия
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антиагрегантного действия
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия

Амиодарон (международное название — amiodarone)

Фирменные названия: Aldarone, Amiodarone, Cordarone, Sedacorone.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,2 г; сухое вещество для инъекций — 0,15 г; 5% раствор для инъекций в ампулах по 3 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Амиодарон — производное бензофурана. Препарат внедрен в клиническую практику как антиангинальное средство. Антиаритмические свойства были обнаружены несколько лет спустя.

Амиодарон блокирует калиевые, кальциевые и натриевые каналы; в результате снижается автоматизм синусового узла, уменьшается ЧСС. Также препарат неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы, причем эта блокада имеет тканеспецифический характер. Антиадренергические свойства амиодарона проявляются только по отношению к сердцу и артериям. Следствием этого является защита миокарда при симпатической гиперстимуляции, а также снижение ОПСС и АД. Таким образом, антиангинальное действие препарата обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде (за счет урежения ЧСС и уменьшения постнагрузки сердца), а также увеличением доставки кислорода сердцу за счет уменьшения сопротивления коронарных сосудов и увеличения коронарного кровотока. Сочетание этих свойств амиодарона выгодно отличает его от β -адреноблокаторов и коронарных вазодилататоров.

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет около 40 %. В первые дни назначения препарата отмечается его незначительное выделение из организма и накопление в жировой и мышечной тканях миокарда. При достижении определенного уровня насыщения, различающегося у разных пациентов, выведение становится приблизительно равным поступлению. В крови препарат обнаруживается в незначительной концентрации — 0,5 мкг/мл. Сердечно-сосудистые эффекты амиодарона не зависят от его концентрации в плазме крови, а зависят от его фиксации на различных участках рецепторов. При прекращении приема препарата его содержание в организме постепенно уменьшается. Через некоторое время амиодарон полностью выводится из организма; этот период времени тем дольше, чем больше принятая доза препарата.

Препарат выводится через кишечник; иод выводится с мочой в виде иодистых солей: 0,006 г за 25 ч после приема 0,2 г амиодарона (1 таблетка препарата содержит 0,075 г иода). Период полувыведения препарата составляет в среднем 28 дней.

К применению амиодарона рационально обращаться в случае отсутствия эффекта при использовании основных антиангинальных препаратов или их плохой переносимости. Предпочтительно назначать препарат больным со стенокардией в сочетании с аритмией, неподдающейся купированию с помощью верапамила или пропранолола. Лечение амиодароном можно сочетать с органическими нитратами (продолжительного действия) и антагонистами кальция (нифедипином).

Показания к применению. Профилактика приступов стенокардии.

Применение. При назначении внутрь режим дозирования включает две фазы. В первую фазу (насыщающей терапии) суточная доза составляет 0,4-0,6 г в течение 8-15 дней. В условиях стационара тяжелым больным возможно назначение препарата в суточной дозе до 1,2 г. При достижении признаков насыщения переходят ко второй фазе (поддерживающая терапия). Средняя суточная доза составляет 0,2-0,4 г, которую можно назначать в 1 прием. Для некоторых больных поддерживающая доза 0,1 г в сутки может быть достаточной. Через каждые 5 дней приема препарата должны быть 2 дня перерыва. Продолжительность поддерживающего лечения препаратом составляет от нескольких месяцев до 1-2 лет.

Противопоказания. Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, AV-блокада II и III степеней (в случае отсутствия кардиостимулятора), выраженная артериальная гипотония, гипо- и гипертиреоз, период лактации, повышенная чувствительность к иоду.

Побочные эффекты. Возможны жалобы на “светящиеся точки” или “туман” перед глазами при ярком свете, что связано с отложением липофусцина в эпителии роговицы. Также могут отмечаться фотосенсибилизация, которая проявляется эритемой открытых участков кожи (реже — слабой пигментацией); при длительном назначении в редких случаях возможно развитие гипотиреоза (иногда гипертиреоза). Применение высоких доз препарата может приводить к развитию брадикардии, замедле-

нию АВ-проводимости, артериальной гипотонии. Возможно появление тошноты, тяжести в эпигастрии.

О с о б ы е у к а з а н и я. Следует соблюдать осторожность при назначении амиодарона больным с АВ-блокадой I степени, а также пациентам, имеющим наследственную предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антагонисты кальция	Усугубление АВ-блокады у больных с синусовой брадикардией, слабостью синусового узла. Может возрастать концентрация амиодарона в плазме крови
Антиаритмические препараты	Повышение вероятности нарушений сердечного ритма
Антипсихотические препараты, производные фенотиазина	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Астемизол	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
β-адреноблокаторы	Не рекомендуется применять амиодарон в сочетании с блокаторами β-адренорецепторов (за исключением отдельных тяжелых случаев со специфическими особенностями гемодинамики). Повышается риск развития брадикардии и АВ-блокады
Галоперидол	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Гепарин	Повышение активности гепарина
Дизопирамид	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Изониазид	Повышение риска поражения печени
Ко-тримоксазол	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Нелфинавир	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения

Клиническая фармакология

Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Пентамидин	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Пимозид	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Салуретические диуретики	Повышение риска развития нарушений сердечного ритма из-за понижения уровня калия в крови
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития брадикардии; увеличение концентрации дигоксина в плазме; усиление токсических эффектов дигоксина
Терфенадин	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Фенитоин	Усиление действия фенитоина из-за замедления его метаболизма
Хинин	Повышение риска желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Хлорохин	Повышение риска желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения
Циклоспорин	Возможно повышение концентрации циклоспорина в плазме крови
Эритромицин	Повышение риска развития желудочковой аритмии. Необходимо избегать совместного применения

Дипиридамо́л (международное название — dipyridamole)

Фирменные названия: Apo-Dipyridamol, Dipiridamol, Curantyl, Parsedil, Penselin, Persantin, Trombonil.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,025 и 0,075 г; драже по 0,025 и 0,075 г; капсулы ретард по 0,15 г; 0,5 % раствор в ампулах по 2 мл.

Фармакологические свойства. Дипиридамо́л — производное пиримидина, относится к средствам, способным повышать кровоснабжение миокарда. В литературе встречается термин “коронаролити́ки” как название веществ, усиливающих коронарное кровообращение. Дипиридамо́л является ингибитором аденозиндезаминазы (фермент, обеспечивающий процессы инактивации аденозина). Вследствие этого в миокарде накапливаются аденозин и адениновые нуклеотиды. Дипиридамо́л также препятствует захвату аденозина из миокарда эритроцитами и другими клеточными элементами крови и соединительной ткани. За счет накопления аденозина в сердечной мышце обеспечивается его действие на коронарные сосуды — снижение их тонуса, расширение и уменьшение сопротивления. Это обеспечивает увеличение объемной скорости коронарного кровотока. Вызывая расширение мелких резистивных коронарных артерий, дипиридамо́л может способствовать неблагоприятному перераспределению крови в неишемизированные участки миокарда. Это связано с тем, что аденозин вызывает дилатацию коронарных артерий во всем миокарде (в ишемизированных и неишемизированных зонах). В ишемизированных участках миокарда аденозин, вызвав максимально возможную дилатацию коронарных сосудов и исчерпав возможности расширения, не способствует улучшению кровоснабжения данной зоны из-за перераспределения крови в неишемизированные участки. Этот феномен (“синдром коронарного обкрадывания”) весьма нежелателен. Препарат также тормозит агрегацию тромбоцитов, блокируя фосфодиэстеразу, препятствует образованию тромбов.

После перорального приема быстро всасывается. Абсорбция в значительной степени зависит от уровня рН желудочного сока, поэтому биодоступность имеет значительные индивидуальные колебания и составляет 43 ± 13 %. Около 98 % связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается приблизительно через 60 мин после перорального приема. Препарат выводится главным образом с желчью и калом.

Показания к применению. Профилактика приступов стенокардии напряжения, а также профилактика и лечение тромбозов.

Применение. При коронарной недостаточности назначают по 0,025-0,05 г 3 раза в сутки. Суточная доза — 0,15-0,225 г.

Противопоказания. Острый инфаркт миокарда, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов, нестабильная стенокардия, субаортальный стеноз, декомпенсированная сердечная недостаточность, выраженная гипотония, склонность к кровотечениям, выраженная почечная недостаточность.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, сердцебиение, покраснение лица, тахикардия, кожные аллергические реакции.

Особенности указания. Следует помнить, что продукты, содержащие кофеин, как и другие ксантиновые производные, уменьшают эффективность лечения дипиридамолом.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антациды	Уменьшение концентрации дипиридамола в плазме крови из-за снижения его абсорбции
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление антиагрегантного действия дипиридамола. Появляется склонность к кровоточивости
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антиагрегантного действия дипиридамола
Гепарин	Повышение риска развития геморрагических осложнений
Производные ксантина	Ослабление коронарорасширяющего действия дипиридамола

Карбокромен (международное название — carbocromen)

Фирменные названия: Intencordin, Intensain.

Форма выпуска: драже по 0,075 г.

Фармакологические свойства. Ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует увеличению внутриклеточных концентраций цАМФ. Следствием этого является дилатация коронарных артерий, улучшение коронарного кровотока. Однако, как и другие коронарные вазодилататоры, карбокромен может вызывать усиление стенокардии из-за перераспределения крови в неиншемизированные участки миокарда (синдром “обкрадывания”). Длительное применение препарата способствует улучшению коллатерального коронарного кровообращения.

После перорального приема гидролизуется в активный метаболит интенсаиновой кислоты. Биодоступность — около 30 %.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема, период полувыведения — 2 ч. Полностью выводится из организма в течение 48 ч, 25 % — с мочой, 75 % — с калом.

Показания к применению. Стенокардия напряжения, главным образом при отсутствии продолжительных приступов и выраженного стенозирующего атеросклероза.

Применение. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от состояния больного. Обычно назначают препарат по 0,15 г 2-3 раза в сутки.

Противопоказания. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, язвенная болезнь желудка, заболевания печени, печеночная недостаточность.

Побочные эффекты. Обычно препарат хорошо переносится, изредка могут отмечаться диспептические явления (тошнота, рвота). При передозировке, длительном применении карбокромена возможны брадикардия, понижение АД, повышенная утомляемость, головная боль и головокружение, которые проходят после его отмены.

Особые указания. Прием карбокромена может сопровождаться тенденцией к гиперкоагуляции, что у некоторых больных требует контроля за лабораторными показателями свертываемости крови в процессе лечения.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антациды	Уменьшение концентрации карбокромена в плазме крови из-за снижения его абсорбции
Производные ксантина	Ослабление коронарорасширяющего действия карбокромена

4.5. Лекарственные средства, улучшающие метаболизм миокарда

ЛС, улучшающие метаболизм миокарда, не являются в полном смысле антиангинальными средствами. Тем не менее они используются в составе комплексной терапии ИБС, что обуславливает необходимость их рассмотрения.

Инозин (международное название — inosine)

Фирменные названия: Inosie-F, Riboxine.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г; 2 % раствор в ампулах.

Фармакологические свойства. Нуклеотид пурина может рассматриваться как предшественник АТФ. Играет важную роль в процессах обмена веществ, в частности в углеводном обмене, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса; стимулирует синтез нуклеотидов. Может проникать в клетки, повышая энергетический уровень миокарда, оказывая положительное действие на процессы обмена в нем, улучшает коронарное кровообращение. Оказывает антигипоксическое действие.

Показания к применению. ИБС (в комплексном лечении), постинфарктный период, нарушения сердечного ритма, обусловленные применением сердечных гликозидов, дистрофия миокарда.

Применение. Назначают инозин в суточной дозе 0,6-0,8 г (в 3-4 приема); в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до 2,4 г. Препарат принимают до еды. Продолжительность курса устанавливается индивидуально.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к инозину, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, обострение подагры.

Особенности применения. При длительном применении необходимо периодически контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, функцию печени и почек, состав периферической крови.

Кокарбоксилаза (международное название — cocarboxylase)

Фирменные названия: Cocarboxylase, Cocarboxylase hydrochloride.

Форма выпуска: 0,05 г сухого вещества для инъекций в ампулах.

Фармакологические свойства. Представляет собой кофермент, аналогичный тому, который образуется в организме из тиамин. Кокарбоксилаза участвует в обмене веществ в качестве коэнзима. Особо важную роль играет в углеводном обмене, в частности в окислительном декарбоксилировании ке-

токислот (пировиноградной, α -кетоглутаровой и др.), а также в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Снижает в организме уровень молочной и пировиноградной кислоты, улучшает усвоение глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани, способствует нормализации функции сердечно-сосудистой системы.

После парентерального введения хорошо всасывается, в организме не депонируется. Экскретируется с мочой.

Показания к применению. Недостаточность коронарного кровообращения, дыхательный ацидоз при ХСН, заболевания сердца, сопровождающиеся экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией, мерцательной аритмией и другими нарушениями ритма.

Применение. Препарат вводят внутримышечно в дозе 0,025-0,05 г 1 раз в сутки. При необходимости суточную дозу можно разделить на 2 введения.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к кокарбоксилазе.

Побочные эффекты. Гиперемия, зуд, отек в месте инъекции.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Сердечные гликозиды	Усиление кардиотонического действия сердечных гликозидов

Триметазидина гидрохлорид (международное название — trimenazidine)

Фирменное название: Preductal.

Форма выпуска: таблетки по 0,02 г.

Фармакологические свойства. Нормализует метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия, а также сохранение клеточного гомеостаза. Оказывает антигипоксическое действие в отношении кардиомиоцитов при ишемии. У больных стенокардией препарат уменьшает

частоту приступов, повышает толерантность к физической нагрузке. На фоне лечения триметазидином существенно уменьшается потребление нитратов.

При пероральном приеме препарата стабильная концентрация в плазме крови достигается не позже чем через 60 ч от начала лечения. На протяжении 24 ч концентрация активного вещества в плазме крови сохраняется в течение 11 ч на уровне не менее 75 % от максимальной. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику триметазидина.

Период полувыведения составляет в среднем 7 ч для здоровых молодых добровольцев и 12 ч для лиц старше 65 лет. Не требуется коррекции дозировки у лиц пожилого возраста.

Показания к применению. Длительное лечение стабильной стенокардии — для профилактики приступов (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

Применение. Назначают по 2-3 таблетки в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к триметазидину, период лактации.

Побочные эффекты. В редких случаях расстройства пищеварительного тракта (тошнота и рвота).

Особые указания. Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии, для начальной терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. Его не следует принимать на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

Взаимодействие с препаратами других групп

В настоящее время нет данных о взаимодействии с препаратами других групп.

4.6. Комбинированное использование антиангинальных лекарственных средств

К комбинированному использованию антиангинальных ЛС прибегают в тех случаях, когда эффективность одного препарата оказывается недостаточной, а также при развитии побочных эффектов в ходе проведения монотерапии. Комбинированная

терапия позволяет уменьшить дозу используемых препаратов, что может обеспечить уменьшение выраженности побочных эффектов препаратов. Комбинирование 2-3 антиангинальных средств позволяет добиться желаемого терапевтического эффекта. Так, можно комбинировать органические нитраты и β -адреноблокаторы, антагонисты кальция; β -адреноблокаторы и антагонисты кальция. Высокая эффективность этих комбинаций объясняется тем, что β -адреноблокаторы предупреждают вызываемое органическими нитратами и антагонистами кальция рефлекторное возбуждение СНС и связанное с этим развитие тахикардии. В то же время антагонисты кальция препятствуют повышению тонуса коронарных сосудов, которое способны вызвать β -адреноблокаторы. Однако комбинированное использование антагонистов кальция и β -адреноблокаторов требует повышенного внимания врача, поскольку подобная комбинация может привести к нежелательным нарушениям проводимости в атриовентрикулярном узле. Имеются данные, что комбинирование нифедипина и β -адреноблокаторов не вызывает нарушения проводимости атриовентрикулярного узла, однако комбинация β -адреноблокаторов с верапамилом и дилтиаземом является нерациональной. Особенно опасна такая комбинация при нарушениях проводимости в атриовентрикулярном узле, при синдроме слабости синусового узла, выраженной гипотензии, сердечной недостаточности.

4.7. Оценка эффективности антиангинальных лекарственных средств

Оценивая эффективность антиангинальных средств, необходимо учитывать многообразие показателей. В первую очередь имеют значение уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение потребности в нитроглицерине. Важно отметить уменьшение выраженности ЭКГ-признаков ишемии миокарда. Имеет значение уменьшение кардиоваскулярных реакций при психоэмоциональном стрессе, физических нагрузках и переохлаждении.

Наиболее простым способом, позволяющим косвенно оценить эффективность антиангинальных средств, является определение индекса “двух производных” — произведение величин

ЧСС и сАД. Уменьшение значения этого индекса в ходе применения антиангинальных средств может указывать на понижение потребности миокарда в кислороде.

4.8. Лечение стенокардии при наличии сопутствующей патологии

Медикаментозная терапия у больных со стабильной стенокардией при наличии сопутствующих состояний (антагонисты кальция или β -блокаторы) базируется на данных доказательной медицины, а именно на данных Руководства по лечению пациентов со стабильной стенокардией (АКК/ААС, 2002) (табл. 4.1).

Таблица 4.1

<i>Сопутствующее состояние при стабильной стенокардии</i>	<i>Рекомендуемое лечение (альтернативное)</i>	<i>Противопоказаны</i>
Артериальная гипертензия	β -блокаторы (антагонисты кальция)	
Мигрень или сосудистый тип головной боли	β -блокаторы (верапамил или дилтиазем)	
Бронхиальная астма или ХОЗЛ с бронхоспазмом	Верапамил или дилтиазем	β -блокаторы
Гиперфункция щитовидной железы	β -блокаторы	
Синдром Рейно	Антагонисты кальция длительного действия или формы с медленным высвобождением	
I и II тип сахарного диабета	β -блокаторы (при перенесенном инфаркте миокарда) или антагонисты кальция пролонгированного действия	
Депрессия	Антагонисты кальция длительного действия или формы с медленным высвобождением	β -блокаторы
Заболевания периферических сосудов легкой степени	β -блокаторы или антагонисты кальция	

Продолжение табл. 4.1

Сопутствующее состояние при стабильной стенокардии	Рекомендуемое лечение (альтернативное)	Противопоказаны
Заболевания периферических сосудов тяжелой степени с ишемией покоя	Антагонисты кальция	β-блокаторы
Синусовая брадикардия	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия или формы с медленным высвобождением	β-блокаторы, верапамил, дилтиазем
Синусовая тахикардия (без сердечной недостаточности)	β-блокаторы	
Суправентрикулярная тахикардия	Верапамил, дилтиазем, β-блокаторы	
АV-блокада	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия или формы с медленным высвобождением	β-блокаторы, верапамил, дилтиазем
Фибрилляция предсердий с ускоренной частотой сокращений желудочков	Верапамил, дилтиазем, β-блокаторы	
Желудочковые аритмии	β-блокаторы	
Сердечная недостаточность с ФВ > 40 %	β-блокаторы	
Тяжелая и умеренная сердечная недостаточность с ФВ < 40 %	Амлодипин, фелодипин, нитраты	Верапамил, дилтиазем
Умеренный аортальный стеноз	β-блокаторы	
Аортальная недостаточность	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия или формы с медленным высвобождением	
Митральная регургитация	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда длительного действия или формы с медленным высвобождением	

Сопутствующее состояние при стабильной стенокардии	Рекомендуемое лечение (альтернативное)	Противопоказаны
Митральный стеноз	β-блокаторы	
Гипертрофическая кардиомиопатия	β-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция	Нитраты, дигидропиридиновые антагонисты кальция

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Больным с ИБС и гиперурикемией нежелательно назначение:

- а) дипиридамола;
- б) изосорбида;
- в) инозина;
- г) молсидомина;
- д) триметазида.

2. Какая комбинация антиангинальных препаратов является нерациональной:

- а) нитросорбид + пропранолол;
- б) нифедипин + талинолол;
- в) пропранолол + верапамил;
- г) изосорбид + триметазидин;
- д) изосорбид + нифедипин?

3. Больным с ИБС и нарушением функции щитовидной железы противопоказано назначение:

- а) карбокромена;
- б) верапамила;
- в) изосорбида;
- г) амиодарона;
- д) кокарбоксилазы.

4. Для уменьшения головной боли при применении нитратов необходимо назначить:

- а) кеторолак;
- б) парацетам;

- в) кофеин;
- г) суматриптан;
- д) ацетилсалициловую кислоту.

5. При применении каких лекарственных форм нитратов наблюдается наименьший риск развития толерантности:

- а) не зависит от лекарственной формы;
- б) сублингвальных;
- в) пероральных;
- г) трансдермальных;
- д) буккальных?

6. Больная С. 58 лет (диагноз: стенокардия) принимает нитро-сорбид по 10 мг 4 раза в сутки, рибоксин по 0,2 г 3 раза в сутки. Через 3 мес. после начала терапии увеличились количество и продолжительность приступов стенокардии. Необходимо:

- а) увеличить дозу нитратов;
- б) изменить путь введения нитратов;
- в) продолжать лечение;
- г) временно отменить и/или заменить нитраты;
- д) дополнительно назначить другой антиангинальный препарат.

Глава 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной гиполипидемической терапии; приобрести навыки анализа и представления информации о гиполипидемических препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Основной причиной возникновения и развития ИБС является атеросклеротический процесс в коронарных сосудах. В связи с этим профилактика и лечение атеросклероза могут рассматриваться как одно из условий, обеспечивающих уменьшение вероятности развития ИБС и тех грозных осложнений, к которым она приводит.

В возникновении атеросклероза важнейшее место отводится нарушению обмена липидов.

Липиды — это сложные эфиры жирных кислот и какого-либо спирта.

Большая часть липидов — это сложные эфиры спирта глицерола (глицериды). Обычно в реакцию конденсации вступают три гидроксильные (-ОН) группы глицерола, поэтому продукт

реакции называется ТГ. ТГ самые распространенные из липидов, встречающихся в природе, в частности, жиры и масла. Основная функция ТГ — энергетические депо. ХС (холестерин или холестерол) — стероидный спирт терпенового ряда. Стероиды и терпены относят к липидам, хотя их молекула не содержит жирных кислот. Главный источник ХС — пища животного происхождения; ХС также образуется в печени. ХС — ключевой промежуточный продукт синтеза близких к нему стероидов (гормоны, желчные кислоты) и важный компонент плазматических мембран. Избыточное количество ХС приводит к его отложению в стенке сосудов и является одним из пусковых механизмов развития атеросклероза. Уровень ХС в плазме крови во многом определяется наследственными факторами, характером питания, уровнем физической активности и др.

ЛП — продукты соединения липидов с белками. В форме ЛП липиды, в том числе ХС, переносятся кровью, т.е. ЛП — это транспортная форма липидов. Выделяют 5 основных видов ЛП: хиломикроны, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП.

Разница ЛП в плотности (размерах и молекулярной массе) обусловлена различиями в их составе:

- ❖ хиломикроны — около 85-90 % ТГ;
- ❖ ЛПОНП — около 50 % ТГ и 10-15 % ХС;
- ❖ ЛППП образуются в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП и содержат ТГ и эфиры ХС;
- ❖ ЛПНП — до 60-70 % ХС и играют важную роль в его переносе к клеточным мембранам периферических тканей (частота развития ИБС прямо зависит от повышения уровня ЛПНП);
- ❖ ЛПВП — до 20-30 % ХС и отвечают за обратный транспорт ХС от периферических тканей в печень, где осуществляется его катаболизм.

Транспорт ХС в ЛП осуществляется специфическими белками — апопротеидами (апо), а именно: апоАI, апоВ, апоЕ и апоС. Так, из печени ХС транспортируется в основном при помощи апоВ (содержится преимущественно в ЛПОНП и ЛПНП).

При участии апоАI (содержатся в ЛПВП) происходит транспортировка ХС в обратном направлении, т.е. в печень. Таким образом, уменьшение содержания уровня ХС в тканях зависит

не столько от снижения уровня ОХС в крови, сколько от возможности снизить его доставку к этим тканям или увеличить обратный транспорт ХС в печень, или точнее — снизить содержание ХС в ЛПОНП и ЛПНП или увеличить его содержание в ЛПВП (антиатерогенное действие). Следовательно, средства, изменяющие соотношение содержания ХС в ЛПОНП и ХС в ЛПНП к содержанию ХС в ЛПВП, т.е. уменьшающие атерогенный сдвиг, более правильно определять не как гиполипидемические (снижающие уровень ХС в плазме крови), а как антидислипопротеидемические, о чем одним из первых настаивал Р.Г. Бороян (1990). Механизм влияния на дислипопротеидемии у разных ЛС неодинаков.

Лекарственные средства, не изменяющие соотношение ХС в ЛП различной плотности, а лишь снижающие уровень ХС в плазме крови, правильно считать **гиполипидемическими**.

Некоторые средства обладают как антидислипопротеидемическими, так и гиполипидемическими свойствами.

Уменьшить поступление пищевого ХС в организм можно путем проведения диетологических мероприятий. Медикаментозным путем можно достичь снижения уровня эндогенного ХС и устранения дислипопротеидемии (уменьшить атерогенный сдвиг). Оценка эффективности применения дислипопротеидемических ЛС проводится по холестеринному коэффициенту атерогенности, предложенному N. Gordon в 1977 году, который представляет собой отношение ХС в ЛПНП и ХС в ЛПОНП к ХС в ЛПВП:

$$K = \frac{X_{СЛПНП} + X_{СЛПОНП}}{X_{СЛПВП}}$$

или

$$K = \frac{ОХС - X_{СЛПВП}}{X_{СЛПВП}}$$

Если коэффициент возрастает, говорят о сдвиге липидного спектра крови в атерогенную сторону; уменьшение коэффициента свидетельствует об уменьшении атерогенности. Существуют также другие способы анализа липидного спектра крови, например, определение соотношения апоВ/апоАІ. В зависимости от увеличения уровня содержания того или иного вида (видов) ЛП в плазме крови выделяют несколько типов гиперлипопротеидемий (табл. 5.1).

Таблица 5.1

**Классификация гиперлипидемий по
D.S. Fredrickson et al. (1967)**

Тип гиперлипидемии	Повышение содержание в плазме крови		Риск развития атеросклероза
	липопротеинов	липидов	
I	Хиломикроны	ТГ	Низкий
IIA	ЛПНП	ХС	Очень высокий
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	ТГ и ХС	Очень высокий
III	ЛПОНП и ЛППП	ТГ и ХС	Очень высокий
IV	ЛПОНП	ТГ	Высокий
V	Хиломикроны и ЛПОНП	ТГ и ХС	Невысокий

Таким образом, риск развития атеросклероза и соответственно ИБС наиболее высокий при гиперлипидемиях IIA, IIb и III типов. В этом случае, видимо, большее практическое значение имеют препараты как снижающие уровень ТГ, так и нормализующие обмен ХС.

В настоящее время имеются пять групп средств, используемых при гиперлипидемиях:

- ❖ ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины;
- ❖ производные фиброевой кислоты — фибраты;
- ❖ секвестранты желчных кислот;
- ❖ витамины (никотиновая кислота);
- ❖ препараты других групп.

5.1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

В последнее десятилетие арсенал антидислипидемических средств расширился за счет появления относительно новой, весьма перспективной группы ЛС, а именно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Первый представитель этой группы (статины — довольно часто употребляемое название) — ловастатин вошел в клиническую практику в США в 1987 году. На сегодняшний день синтезировано и внедрено в практическую медицину значитель-

ное количество представителей статинов, которые в основном сходны по механизму действия, но различаются по степени активности. Механизм гиполипидемического и антидислипипро-теидемического действия ЛС этой группы заключается в конкурентном ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, которая ответственна за превращение ГМГ-КоА в мевалонат (мевалоновую кислоту), предшественник стерина, включая ХС. В результате подавления биосинтеза ХС и уменьшения его содержания в клетках печени происходит стимуляция синтеза рецепторов ЛПНП и, следовательно, увеличение захвата циркулирующего ХС ЛПНП. Это приводит к снижению уровня ОХС в плазме крови (гиполипидемическое действие). Практически у всех статинов отмечается тенденция к уменьшению содержания ТГ и к увеличению уровня ХС в ЛНВП, а также улучшение соотношения ХС ЛПНП : ХС ЛПВП (антидислипипро-теидемическое действие).

Ловастатин (международное название — lovastatin)

Фирменные названия: Mevacor, Medostatin, Ловастатин-КМП.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,02 и 0,04 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Ловастатин после приема внутрь из неактивной лактоновой формы гидролизуется до активной гидроксикислоты, которая является ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Понижает содержание ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, умеренно повышает содержание ХС ЛПВП. После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет около 33 %. Препарат высокоселективен к печени, где достигает значительно более высоких концентраций, чем в других тканях (экстракция препарата в печень достигает 68-69 %). Период полувыведения составляет около 3 ч. Экскреция ловастатина осуществляется преимущественно с желчью, через почки — около 30 %. Прием пищи способствует увеличению биодоступности препарата на 50 %. Связывание с белками плазмы крови достигает 95 %.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Используют ловастатин при первичной гиперлипипро-теидемии (IIA и IIB типов), когда диетологических мероприятий недостаточно, а также для снижения уровня ХС при комбинированной гиперлипипро-теидемии и гипер-триглицеридемии и для лечения коронарного атеросклероза с целью замедления прогрессирования повреждения.

Применение. Лечение препаратом начинают с назначения дозы 0,01–0,02 г 1 раз в сутки вечером во время еды. При необходимости дозу увеличивают 1 раз в 4 недели. Максимальная суточная доза — 0,08 г в 1–2 приема (во время завтрака и ужина).

В случае снижения содержания ОХС в плазме крови до 3,6 ммоль/л или ХС ЛПНП до 1,94 ммоль/л дозу препарата следует уменьшить. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина — менее 30 мл/мин) доза выше 0,02 г должна применяться с осторожностью. Для пациентов, принимающих одновременно с ловастатином иммунодепрессанты, максимально рекомендуемая доза составляет 0,02 г в сутки.

Противопоказания. Активные заболевания печени или постоянное повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии, период беременности и лактации, а также повышенная чувствительность к основным компонентам препарата.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции, тошнота, диарея, запор, сухость во рту, анорексия. Редко могут возникать миалгии и миопатии, что связано с увеличением уровня креатинфосфокиназы. Имеются сообщения о возникновении холестатической желтухи, психических нарушений, крапивницы, отека Квинке, токсического эпидермального некролиза, гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении.

События указания. Осторожность должна соблюдаться при назначении пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени и злоупотребляющим алкоголем. В случае стойкого повышения содержания в крови печеночных трансаминаз и/или креатинфосфокиназы показана отмена препарата. При общем тяжелом состоянии больного, которое вызвано каким-либо заболеванием, терапия ловастатином должна быть прекращена.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Повышение риска кровотечений
Гемфиброзил	Возможно развитие рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Желчные кислоты	Усиление действия ловастатина

Никотиновая кислота	Возможно развитие рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Противогрибковые средства	Повышение риска развития миопатии
Фибраты	Возможно развитие рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Холестирамин	Усиление действия ловастатина
Циклоспорин	Повышение концентрации активных метаболитов ловастатина в плазме крови. Возможно развитие рабдомиолиза и острой почечной недостаточности
Цитостатики	Повышение риска развития миопатии
Эритромицин	Повышение риска развития миопатии

Симвастатин (международное название — simvastatin)

Фирменные названия: Zocor, Simvastatin.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г; 0,01 г; 0,02 и 0,04 г.

Фармакологические свойства. Симвастатин синтезируется из продукта ферментации *Aspergillus terreus*. В организме путем гидролиза превращается в В-гидроксильную форму, которая является основным метаболитом препарата и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Препарат снижает содержание ОХС в плазме крови, а также концентрации ЛПОНП и ЛПНП. Одновременно происходит незначительное повышение ЛПВН при одновременном снижении ТГ плазмы крови. Препарат абсорбируется из ЖКТ на 85 %; прием пищи не влияет на биодоступность. Симвастатин экскретируется в основном с желчью (около 80 %), а через почки — 13 %.

Показания к применению. Гиперлиппротеидемия ПА и ПВ типов.

Применение. Препарат назначают в начальной дозе 0,01 г однократно вечером; при умеренно выраженной гиперхолестеринемии эта доза может составлять 0,005 г. В случае необходимости дозу увеличивают каждые 4 недели до достижения максимальной дозы 0,04 г; эта доза также назначается 1 раз в сутки (вечером).

Противопоказания. Печеночная недостаточность, беременность и период лактации, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Тошнота, рвота, мышечные боли, миопатия, отек Квинке, повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови. В редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности.

О с о б ы е у к а з а н и я. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении симвастатина и антикоагулянтов непрямого действия (возможно усиление действия антикоагулянтов). Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении с иммунодепрессантами.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Повышение гепатотоксичности алкоголя
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Возможно усиление действия антитромботических средств, антагонистов витамина К
Гемфиброзил	Повышение риска развития миопатии и рабдомиолиза
Иммунодепрессанты	— ” —
Макролиды	— ” —
Мибефрадил	— ” —
Нефазодон	— ” —
Никотиновая кислота	— ” —
Производные имидазола	— ” —
Противогрибковые препараты	— ” —
Фибраты	— ” —
Циклоспорин	— ” —

5.2. Фибраты

Производные фиброевой кислоты (фибраты) уже многие годы используются как средства, регулирующие липидный обмен. Наиболее известным в нашей стране представителем этой группы ЛС является клофибрат. В то же время ранние и последние исследования показали, что клофибрат имеет ряд серьезных

побочных эффектов, которые заставили пересмотреть отношение к этому препарату, вплоть до отказа от его применения. К таким побочным эффектам относится способность препарата к образованию холестериновых желчных камней. Имеют место такие осложнения, как повышение активности креатинфосфокиназы, что приводит к миопатии с выраженными болями; повышение активности печеночных трансаминаз. Это способствовало созданию новых фибратов, лишенных побочных эффектов. Необходимо помнить, что абсолютно безопасного средства не существует и насколько новая генерация фибратов более безопасна, покажет клинический опыт, который будет накоплен в результате их применения. Другие производные фиброевой кислоты (ципрофибрат, безафибрат, фенофибрат и гемфиброзил) заметно превосходят клофибрат по гиполипидемической активности и переносимости, что позволяет добиться более выраженно-го снижения уровня атерогенных ЛПНП крови. Эти препараты, вероятно, активируют рецептор-опосредованный катаболизм ЛПНП. Кроме того, повышая активность липопротеид-липазы, производные фиброевой кислоты ускоряют катаболизм ЛПОНП в крови с образованием из продуктов их деградации ЛПВП.

Для группы фибратов наиболее характерна способность снижать синтез ТГ и их уровень в ЛПОНП, уменьшать уровень ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, что сопровождается одновременным увеличением уровня ХС ЛПВП.

Клофибрат (международное название — clofibrate)

Фирменные названия: Atromid-S, Clominon, Nibratol.

Форма выпуска: капсулы по 0,5 г.

Фармакологические свойства. Способствует усилению экскреции желчных кислот и увеличению содержания нейтральных стероидов в каловых массах. Имеются сведения, что клофибрат угнетает синтез ХС на стадии образования мевалоновой кислоты. Кроме снижения уровня ХС и ТГ в плазме крови, уменьшения содержания ХС в ЛПНП и ТГ в ЛПОНП, а также увеличения содержания ХС в ЛПВП, клофибрат снижает агрегацию тромбоцитов и понижает вязкость крови.

Показания к применению. Смешанные гиперлипидемии (IIВ и III типы), гипертриглицеридемии (IV и V типы), гиперхолестеринемия IIА типа, экссудативная ретинопатия и гиперлипидемия, вызванная сахарным диабетом, стабильное повышение уровня фибриногена при атеросклерозе.

Применение. Назначают препарат в дозе 0,2-0,3 г на килограмм массы тела в сутки; суточную дозу делят на 2-3 приема, принимают после еды. Минимальный курс приема препарата составляет 3 мес.

Противопоказания. Выраженное нарушение функции печени и/или почек, желчнокаменная болезнь, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, рвота, дискинезия кишечника, боли в мышцах, мышечная слабость, сонливость, головокружение, головная боль. Длительный прием клофибрата может способствовать образованию желчных камней в желчном пузыре и желчных путях. Довольно редко при длительном приеме наблюдаются импотенция, алопеция, транзиторное повышение трансаминаз, увеличение массы тела (вследствие задержки жидкости в организме).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Оральные контрацептивы	Снижение действия клофибрата
Десмопрессин	Возможно снижение действия десмопрессина
Инсулин	Усиление действия инсулина
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия
Пробенецид	Усиление действия и повышение токсичности клофибрата
Тиреотропные средства	Усиление действия клофибрата
Фуросемид	Возможно повышение токсичности обоих препаратов

Фенофибрат (международное название — fenofibrate)**Фирменные названия:** Lipanthyl 200M, Nolipax, Panlipal.**Форма выпуска:** капсулы по 0,1 г.

Фармакологические свойства. Фенофибрат снижает содержание ОХС в плазме крови на 20-25 % и ТГ на 40-50 %. Снижение уровня ХС происходит за счет фракций низкой плотности, что приводит к уменьшению атерогенного коэффициента; отмечается уменьшение соотношения ОХС/ХС ЛПВП. На фоне терапии препаратом происходит повышение уровня апоА и снижение апоВ, что способствует уменьшению атерогенного риска (улучшение соотношения апоА1/апоВ). Длительная терапия фенофибратом приводит к значительному уменьшению экстраваскулярных отложений ХС. Препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, связанную с АДФ, арахидоновой кислотой и адреналином; обладает урикозурическим действием (снижение урикемии на 25 %).

В плазме крови препарат обнаруживается в виде фенофибриновой кислоты (основной метаболит); максимальная концентрация обнаруживается через 5 ч после приема. Фенофибриновая кислота в высокой степени связывается с альбуминами плазмы крови. Препарат выводится в основном с мочой и в меньшей степени с фекалиями. В течение 24 ч с мочой выводится до 70 % препарата, а в течение 6 суток — до 88 %. Период полувыведения фенофибриновой кислоты из плазмы крови составляет около 20 ч. Длительное применение препарата не приводит к его кумуляции. Фенофибриновая кислота не выводится при гемодиализе.

Показания к применению. Гиперлиппротеинемии IIА, IIВ, III, IV типов, не поддающиеся коррекции диетой.

Применение. Суточная доза составляет 0,2 г в день, которую принимают в один из основных приемов пищи.

Противопоказания. Тяжелые формы печеночной и/или почечной недостаточности, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Диспепсия, транзиторное повышение уровня трансаминаз, мышечные боли, аллергические реакции отмечаются редко — в 2-4 % случаев.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К

Оральные контрацептивы	Снижение гиполипидемического действия фенофибрата
Ингибиторы МАО	Усиление гепатотоксичности ингибиторов МАО

Ципрофибрат (международное название — ciprofibrate)

Фирменное название: Липаног.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Ципрофибрат тормозит синтез ХС и ТГ, а также продукцию ЛПОНП. Одновременно усиливается выведение ХС за счет его повышенной трансформации в желчные кислоты; значительно снижается включение ХС и ТГ в состав ЛПОНП и ЛПНП. Препарат повышает уровень ЛПВП, а также увеличивает содержание в них ХС. Ципрофибрат превосходит многие препараты по выраженности гиполипидемического эффекта, обладает наиболее выраженным эффектом в отношении гипертриглицеридемии. Для ципрофибрата характерна фибринолитическая активность (за счет снижения содержания фибриногена).

Препарат быстро и полно всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация ципрофибрата в плазме крови достигается через 2 ч после приема. Период полувыведения составляет около 17 ч. Выводится в неизменном виде и частично в виде глюкуронидов. В организме не кумулирует.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Первичная гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия у взрослых, не поддающиеся коррекции диетой.

П р и м е н е н и е. Назначают по 0,1 г 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 0,2 г 1 раз в сутки. Если в течение 3–6 мес. от начала лечения ципрофибратом желаемый эффект не достигнут, рекомендуется переходить к комбинированной терапии.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Почечная и/или печеночная недостаточность, беременность и период лактации.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны головная боль, тошнота, слабость, кожные высыпания, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Редко наблюдается увеличение в сыворотке крови уровня креатининфосфокиназы и лактатдегидрогеназы.

О с о б ы е у к а з а н и я. В течение первых 12 мес. лечения ципрофибратом рекомендуется систематический (1 раз в 2-3 мес.) контроль активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови. При повышении активности сывороточной глутамат-пируват трансаминазы свыше 100 ЕД препарат следует отменить.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Ингибиторы МАО (также другие средства, обладающие гепатотоксичностью)	Возрастание риска поражения печени
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов
Никотиновая кислота	Усиление гиполипидемического действия ципрофибрата
Синтетические анионообменные смолы (препятствуют всасыванию желчных кислот в кишечнике)	Усиление гиполипидемического действия ципрофибрата

5.3. Лекарственные средства, препятствующие всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике (секвестранты желчных кислот)

В регуляции содержания ХС плазмы крови печенью весьма существенно то, что поглощаемый ею избыточный ХС выводится из организма путем преобразования в желчные кислоты (необходимые для пищеварения). Желчные кислоты активно выделяются в кишечник. Удаление избытка ХС из крови печенью успешно осуществляется до тех пор, пока на поверхности гепатоцитов сохраняется достаточное количество апоВ, Е-рецепторов (ответственных за катаболизм ЛПНП), а также пока уровень ХС в печени не превышает критического значения. Данная функция печени препятствует развитию атерогенной ситуации в организме.

Эффективно снижают уровень атерогенных ЛП в крови за счет воздействия на “выводящую” функцию печени синтетические анионообменные смолы (холестирамин и колестипол). При приеме внутрь они не всасываются в ЖКТ и абсорбируют желч-

ные кислоты (за счет четвертичных аммониевых группировок), образуя нерастворимый комплекс, который выводится (секвестрируется) из организма с фекалиями. В результате нарушается повторное всасывание желчных кислот в тонком кишечнике (кишечно-печеночная циркуляция). Чтобы восполнить потерю желчных кислот в печени активируется их синтез из ХС, потребность в котором покрывается в основном за счет усиления захвата гепатоцитами ЛПНП плазмы крови. Синтез дополнительного количества апоВ, Е-рецепторов приводит к возрастанию катаболизма ЛПНП. В результате уровень ОХС и ХС ЛПНП в плазме крови снижается. Следует отметить, что возросшая потребность печени в ХС приводит к некоторому увеличению его эндогенного синтеза, что частично снижает эффективность “изъятия” избытка ХС из кровотока. В конечном итоге, несмотря на стимуляцию печеночного синтеза ХС, его сывороточные концентрации снижаются. У больных, получающих анионообменные смолы, сывороточные концентрации ТГ могут повыситься или не измениться.

Колестипол (международное название — colestipol)

Фирменные названия: Colestid, Cholestipol.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 1,0 г; гранулят для приготовления раствора для приема внутрь по 5,0 г в пакетиках из фольги.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Связывает в кишечнике желчные кислоты и ХС и выводит их из организма, что вызывает усиление синтеза желчных кислот из ХС в печени и, следовательно, снижение содержания ХС и ЛПНП в плазме крови. Не всасывается из ЖКТ.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. В качестве вспомогательного (к диете) средства для снижения повышенных сывороточных уровней ХС при первичной гиперхолестеринемии (тип IIА). Применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (никотиновая кислота, статины, фибраты), что эффективно обеспечивает снижение показателей ХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови.

П р и м е н е н и е. Назначают в начальной дозе 5,0 г в сутки; в дальнейшем дозу повышают на 5,0 г каждые 6–8 недель до максимальной суточной дозы, равной 30,0 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст (младше 6 лет). Безопасность применения у беременных не установлена.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, икота, запор, диарея, метеоризм. Редко наблюдаются крапивница и дерматит.

Особенностиказания. Длительное применение колестипола может привести к дефициту жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К), что является результатом нарушения их всасывания. Колестипол может вызвать нарушение абсорбции других лекарственных препаратов, поэтому их следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после приема колестипола. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном применении с препаратами дигиталиса.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Ванкомицин	Возможно выпадение волос и поражение почек. Снижение действия колестипола

Холестирамин (международное название — cholestyramine)

Фирменные названия: Questran, Holesterol, Irocol, Vasosan.

Форма выпуска: сухое вещество для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках, содержащих 4,0 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Связывает в кишечнике желчные кислоты и ХС и выводит их из организма, что вызывает усиление синтеза желчных кислот из ХС в печени и, следовательно, снижение содержания ХС и ЛПНП в плазме крови. Не всасывается из ЖКТ.

Показания к применению. Препарат назначают больным с первичной гиперхолестеринемией, сочетающейся с триглицеридемией; в качестве дополнительной меры пациентам, находящимся на специальной диете. Холестирамин используют для снижения риска, связанного с атеросклерозом (стенокардия, инфаркт миокарда); для снятия зуда, обусловленного непрохо-

димостью желчных путей у больных с частичной обструкцией желчных путей.

Применение. Доза устанавливается индивидуально в зависимости от состояния больного, выраженности нарушений обмена. Назначают 1-6 пакетиков в день (перед едой). Содержимое пакетика растворяют в 60-80 мл жидкости (вода, молоко, сок), интенсивно помешивая. Препарат принимают внутрь через 10 мин, необходимых для образования однородной суспензии.

Противопоказания. Полная обструкция желчевыводящих путей, фенилкетонурия, беременность и период лактации.

Побочные эффекты. Запор, боль в животе, тошнота, рвота, повышение газообразования, анорексия, диарея, панкреатит, кожные высыпания. Длительный прием может привести к гиперхлоремическому ацидозу, снижению протромбинового времени, кровотечениям, нарушению всасывания жирорастворимых витаминов и фолиевой кислоты.

Особые указания. При гипопротромбинемии рекомендуется парентеральное введение витамина К. Во время лечения холестирамином рекомендуется повышенный прием жидкости. Как и при применении колестипола, возможно нарушение всасывания различных лекарственных средств (тетрациклины, пенициллины, тироксин, препараты наперстянки). Прием этих препаратов должен осуществляться за 1 ч или через 4-6 ч после приема холестирамина.

5.4. Витамины

Никотиновая кислота (международное название — nicotinic acid)

Фирменные названия: Endur-acin, Кислота никотиновая-Дарница.

Форма выпуска: 1 % раствор для инъекций в ампулах; таблетки по 0,05 г; таблетки ретард по 0,5 г.

Фармакологические свойства. Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты (витамин РР) связано с угнетением липолиза в жировой ткани. Это свойство обусловлено активацией фосфодиэстеразы, что приводит к уменьшению содержания цАМФ и соответственно к понижению активности

внутриклеточной липазы. При этом содержание в крови жирных кислот и их поступление в печень снижаются. Никотиновая кислота способствует снижению содержания в плазме крови ТГ и ЛПОНП, в меньшей степени — ХС и ЛПНП. Снижение уровня ТГ отмечается быстрее (через 1-4 дня), чем ХС (через 5-7 дней). Длительное применение препарата способствует повышению уровня ЛПВП на фоне снижения ЛПОНП и ЛПНП (антидислиппротеидемическое действие).

При приеме внутрь никотиновая кислота хорошо и быстро всасывается. Из таблеток ретард всасывание происходит в течение 6-8 ч; в течение первого часа абсорбируется около 50 % препарата, а к восьмому часу — около 96 %. Препарат выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов.

В случае назначения препарата ориентируются на следующие показатели: концентрация ОХС плазмы крови — выше 5,2 ммоль/л; концентрация ТГ — выше 2,3 ммоль/л; ХС ЛПВП — менее 0,9 ммоль/л.

Показания к применению. В качестве гиполипидемического средства никотиновую кислоту используют при II, III, IV и V типах гиперлипидемий (особенно при III и V).

Применение. Обычно назначают внутрь по 0,1 г 2-3 раза в день. Таблетки ретард назначают по 0,5 г в сутки в течение первой недели лечения, затем по 1,0 г в сутки в течение второй недели и по 1,5 г в сутки, начиная с третьей недели лечения. Разовая доза составляет 0,5 г, кратность назначения устанавливается в зависимости от суточной дозы. Через 3 мес. лечения при недостаточном гиполипидемическом эффекте дозу увеличивают до 2,0 г в сутки. При достижении желаемого эффекта устанавливают поддерживающую дозу, которая на 0,5 г ниже той, при которой наступила нормализация уровня липидов в плазме крови. Возможно курсовое назначение препарата на 2 мес. с перерывом между курсами на 1,5-2 мес. В профилактических целях препарат назначают по 0,5 г в сутки (во время утреннего приема пищи).

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, хронический гепатит и цирроз печени, сахарный диабет, подагра, беременность и период лактации, а также повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможны покраснение лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и

жжения, головокружение и приливы крови к голове. При приеме таблеток ретард эти эффекты наблюдаются несколько реже. Возможно обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, транзиторное повышение активности трансаминаз, концентрации глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови. При длительном применении препарата в больших дозах возможна жировая инфильтрация печени.

О с о б ы е у к а з а н и я. При проведении лечения никотиновой кислотой необходимо 1 раз в 2 мес. проводить контроль уровня глюкозы, мочевой кислоты, билирубина, активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы. Контроль уровня ХС в плазме крови следует проводить один раз в 3-6 мес. При развитии побочных эффектов рекомендуется снизить дозу или прервать лечение; через 3-7 дней возможно возобновление терапии в уменьшенной дозе. Необходимо соблюдать осторожность при назначении с ацетилсалициловой кислотой, антикоагулянтами из-за потенциальной возможности взаимодействия с этими препаратами. Одновременное использование с другими гиполипидемическими средствами увеличивает риск развития токсических эффектов никотиновой кислоты.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Антигипертензивные препараты	Необходимо соблюдать осторожность из-за усиления гипотензии
Антитромботические средства	Возможен риск развития кровоточивости
Ацетилсалициловая кислота	Возможен риск развития кровоточивости
Гиполипидемические средства	Возможно повышение риска развития токсических эффектов никотиновой кислоты
Изониазид	Снижение действия никотиновой кислоты
Метилдопа	Возможно развитие выраженной гипотензии
Неомицин	Снижение токсичности неомицина
Пероральные гипогликемические препараты	Снижение гипогликемического действия
Пробенецид	Снижение действия пробенецида

5.5. Гиполипидемические лекарственные средства других групп

Аципимокс (международное название — acipimox)

Фирменное название: Olbetam.

Форма выпуска: капсулы по 0,25 г.

Фармакологические свойства. Воздействует на жировую ткань, угнетая мобилизацию липидов (липолиз) и стимулируя липопротеинлипазу, ускоряет катаболизм ЛПОНП. Быстро и полно абсорбируется, достигая пика концентрации в течение двух часов. Препарат не связывается с белками плазмы крови, не подвергается метаболическим превращениям и выводится из организма почками.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атеросклероз, нарушение коронарного, церебрального и периферического кровообращения.

Применение. Дозу подбирают индивидуально. Обычно назначают по 0,25 г 2 раза в сутки при IV типе гиперлипопротеинемии и 3 раза в сутки при II, III и V типах. В тяжелых случаях доза может быть увеличена. Ежедневный прием в дозе 1,2 г в течение длительного времени не вызывает осложнений. При лечении больных с нарушением выделительной функции почек дозу аципимокса следует уменьшать с учетом значений клиренса креатинина: 80-40 мл/мин — по 0,25 г 1 раз в сутки; 20-40 мл/мин — по 0,25 г через день. Препарат принимают после еды.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Препарат хорошо переносится больными, не оказывает токсического действия на основные органы и не нарушает метаболические процессы (обмен глюкозы и мочевой кислоты). Аципимокс может вызвать расширение кожных сосудов с ощущением тепла, прилива крови к лицу или зуда, особенно в начале лечения. Эти реакции обычно исчезают в первые дни лечения. Крайне редко отмечаются диспептические явления (изжога, боль в эпигастрии).

События указания. При длительном применении препарата следует систематически контролировать липидный спектр крови, функциональное состояние печени и почек.

Пробукол (международное название — probucol)

Фирменные названия: Lipomal, Lurselle, Probucol.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Фармакологические свойства. Пробукол по химическим свойствам относится к бисфенолам, а по структуре напоминает токоферол. Механизм действия недостаточно изучен. Препарат угнетает синтез ХС в печени (действует на более ранних стадиях его синтеза, чем никотиновая кислота и клофибрат). Увеличивает секрецию желчных кислот и вторично повышает катаболизм апоВ, входящего в состав ЛПНП. На синтез триглицеридсодержащих ЛП не влияет. Недостатком препарата является то, что он снижает содержание в крови ЛПВП.

Всасывание препарата неполное (около 10 %). Период полувыведения составляет около 1 мес.; после прекращения приема препарат обнаруживается в крови в течение 3-5 мес. После отмены препарата гиполипидемический эффект сохраняется до 3-5 недель. Выделяется преимущественно с желчью в кишечник, выводится с фекалиями. Максимальный эффект развивается через 1-3 мес. после начала лечения.

Показания к применению. Обычно назначают при гиперлипопроteinемии ПА типа, т.е. при нарушении липидного обмена, связанного с повышением уровня ХС, а также в случаях повышения уровня ЛПНП. При тяжелых и стойких нарушениях липидного обмена (ХС и ЛПНП) показано сочетание пробукола с другими гиполипидемическими препаратами (ловастатин, никотиновая кислота).

Применение. Разовая доза препарата — 0,5 г; препарат назначают 2 раза в день. Препарат лучше принимать во время еды, желателно с продуктами, содержащими растительное масло. Продолжительность курса лечения — 3 мес.

Противопоказания. Острый или недавно перенесенный инфаркт миокарда, желудочковые аритмии, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Возможны метеоризм, диарея, тошнота; редко — головокружение, аллергические реакции в виде кожного зуда.

Липостабил (Lipostabil)

Ф о р м а в ы п у с к а: раствор для инъекций, содержащий в 1 мл эссенциальные фосфолипиды (0,05 г), пиридоксина гидрохлорид (0,0004 г), никотиновую кислоту (0,0002 г) и аденозин-5-монофосфат (0,0002 г); капсулы **Липостабил форте**, содержащие в 1 капсуле эссенциальные фосфолипиды (0,3 г), теofilлин (0,05 г).

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Механизм действия липостабила связан с тем, что фосфатидилхолин увеличивает способность ЛПВП сорбировать на своей молекуле ХС, повышает скорость перехода свободного ХС в его эфиры благодаря активизации фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы. Эфиры ХС ЛПВП и ЛПНП транспортируются в печень, там метаболизируются и выводятся из организма в виде желчных кислот. Считают, что липостабил может мобилизовать ХС из стенок артерий. При приеме препарата снижается содержание ХС в ЛПВП и ЛПОНП и повышается в ЛПНП. Содержание общего ХС и ТГ плазмы крови под его влиянием снижается незначительно.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Липостабил используют в составе комплексной терапии при избыточном уровне в крови ХС и/или ТГ, а также при атеросклерозе, нарушениях коронарного, церебрального и периферического кровообращения, состоянии после инфаркта миокарда и церебрального инсульта.

П р и м е н е н и е. Липостабил вводят внутривенно медленно без дополнительного растворения. В случаях, когда необходимо дополнительное растворение, используют только растворы сахаров (глюкоза, левулеза и т.п.) или собственную кровь больного. В начале лечения назначают липостабил внутривенно по 10-20 мл ежедневно в течение 3-4 недель. Дополнительно перед едой 3 раза в день принимают по 2 капсулы препарата. При поддерживающей терапии назначают по 2 капсулы препарата 3 раза в день в течение 12 недель.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Индивидуальная непереносимость.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Препарат обычно хорошо переносится.

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Какой из перечисленных ниже гиполипидемических препаратов может вызвать обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки:

- а) холестирамин;
- б) никотиновая кислота;
- в) ловастатин;
- г) пробукол;
- д) липостабил?

2. Какой из перечисленных ниже гиполипидемических препаратов может вызвать повышение уровня глюкозы в сыворотке крови:

- а) холестирамин;
- б) никотиновая кислота;
- в) ловастатин;
- г) пробукол;
- д) липостабил?

3. Какая комбинация гиполипидемических препаратов является нерациональной:

- а) аципимокс + колестипол;
- б) симвастатин + ловастатин;
- в) холестирамин + симвастатин;
- г) ловастатин + липостабил;
- д) холестирамин + никотиновая кислота?

Глава 6

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ГЕМОСТАЗ)

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной терапии повышенного тромбообразования или пониженной свертываемости крови; приобрести навыки анализа и представления информации о препаратах, применяющихся для лечения тромбообразования или пониженной свертываемости крови с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Системы тромбообразования (“свертывающая”) и тромболизиса или фибринолиза (“противосвертывающая”) должны находиться в состоянии динамического равновесия. Нарушение состояния одной из систем приводит к патологии, которая характеризуется либо повышением свертываемости крови, либо ее понижением. Схематически процессы тромбообразования и фибринолиза представлены на рис. 6.1.

Фармакологическое воздействие на процессы повышенного тромбообразования или пониженной свертываемости крови осуществляется различными группами ЛС:

I. Антитромботические и противосвертывающие средства

1. Антикоагулянты:

- прямого действия;
- непрямого действия.

2. Фибринолитические средства:

- предшественники плазмина;
- активаторы пламиногена.

3. Антиагреганты.

II. Антигеморрагические и гемостатические средства

- резорбтивного действия;
- местного действия;
- ингибиторы фибринолиза.

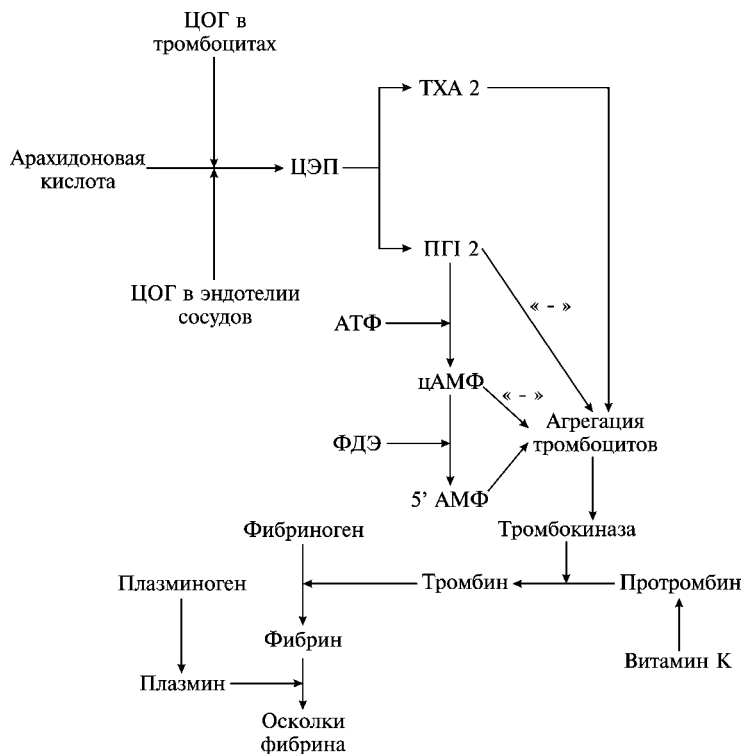


Рис. 6.1. Схема гемостаза

6.1. Антикоагулянты

Лекарственные средства, уменьшающие процесс свертывания крови, называются **антикоагулянтами**.

Антикоагулянты подразделяются на прямые и непрямые антикоагулянты. Сфера их применения весьма обширна: профилактика и лечение тромбообразования, преимущественно в венозной системе (особенно после хирургических операций). В этих случаях эффективны как прямые, так и непрямые антикоагулянты. Обычно врач ориентирован на применение гепарина во всех без исключения случаях развития (или угрозы) тромбоэмболического синдрома. В то же время к назначению гепарина во всех случаях тромбоэмболий, видимо, необходимо относиться более взвешенно. Имеются данные, что гепарин обладает проагрегантным действием и это может способствовать агрегации тромбоцитов. Убедительных доказательств того, что профилактическое применение гепарина при ИБС способствует уменьшению смертности, практически нет. В то же время назначение антикоагулянтов в первые часы и сутки после инфаркта миокарда позволяет снизить вероятность тромбоэмболических осложнений. Важнейшим критерием для решения вопроса о назначении антикоагулянтов должно быть состояние свертывающей системы крови (протромбиновое время, время свертывания крови и др.). Как правило, свертываемость крови у больных с острым инфарктом повышена. Тем не менее вопрос целесообразности и режим дозирования должен быть решен после предварительной оценки состояния свертываемости крови. В случаях острого инфаркта миокарда назначают низкие дозы гепарина, антиагреганты или тромболитические средства.

При назначении антикоагулянтов больным с нарушением мозгового кровообращения следует соблюдать осторожность. Их применение возможно только при ишемических инсультах (полностью должен быть исключен геморрагический инсульт, так как использование антикоагулянтов при геморрагическом инсульте сопряжено с опасностью увеличения зоны кровоизлияния).

Прекращение приема гепарина должно осуществляться постепенно, так как внезапная его отмена сопровождается повыше-

нием свертываемости крови и усилением тромбообразования (синдром отмены). Описанная картина может развиваться и при “резкой” нейтрализации действия гепарина протамина сульфатом. Развитие синдрома отмены для непрямых антикоагулянтов нехарактерно. Во избежание развития синдрома отмены прекращают применять гепарин (особенно после длительного применения), постепенно уменьшая его дозу. На фоне постепенного уменьшения дозы гепарина за 1-3 дня до его отмены больному назначают непрямые антикоагулянты, которые он должен получать и после полной отмены гепарина.

6.1.1. Антикоагулянты прямого действия

К антикоагулянтам прямого действия относятся средне- и низкомолекулярные гепарины, а также концентрат антитромбина III. Гепарин стал известен человечеству в начале XX ст., его открыл студент-медик McLean. Гепарин — эндогенное вещество, образуемое тучными клетками (преимущественно в печени); средняя молекулярная масса — 10000-16000 дальтон. Естественный антикоагулянт гепарин представляет собой смесь серосодержащих эфиров (мукополисахаридов), которая находится в связи с липопротеидами (в тучных клетках). Взаимодействие гепарина с белками-факторами крови определяется отрицательным зарядом, обусловленным остатками серной кислоты в его молекуле. Активация гепарином антитромбина III (альбуминоподобный белок) приводит к ингибции процесса превращения протромбина в тромбин. Это обусловлено тем, что антитромбин III переводит тромбин в неактивный метатромбин, снижая его содержание в крови. Антитромбин III также оказывает угнетающее влияние на ряд факторов свертывания крови. Большие дозы гепарина угнетают активность тромбина и предотвращают образование фибрина из фибриногена.

Гепарины взаимодействуют непосредственно (прямо) с факторами свертывания крови и нарушают процесс свертывания крови как *in vivo*, так и *in vitro*. Противосвертывающая активность гепарина *in vitro* позволяет использовать его также для приготовления образцов несвертываемой крови для лабораторных целей и переливания крови.

6.1.1.1. Гепарины среднемолекулярные

Гепарин натрий (международное название — heparin sodium)

Фирменные названия: Heparibene-Na, Heparin, Heparin “Biochemie”, Heparin-sodium, Heparin-Richter, Lioton 1000, Thrombophob.

Ф о р м а в ы п у с к а: раствор для инъекций, содержащий в 1 мл 5000 МЕ и 25000 МЕ активного вещества, во флаконах и ампулах; раствор для подкожного введения, содержащий в 1 мл 20000 МЕ; гель, содержащий в 1,0 г 1000 МЕ.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Кислый высокосульфатированный мукополисахарид с относительной молекулярной массой около 16000 дальтон. При приеме внутрь разрушается в пищеварительном тракте, поэтому применяют гепарин только парентерально. При парентеральном введении он тормозит свертывание крови за счет инактивации тромбина, V, VII, IX факторов и фактора Хагемана. Активирует процесс фибринолиза. Угнетает активность некоторых энзимов: гиалуронидазы, фосфатазы, трипсина. Уменьшает тормозящее влияние простаглицина на агрегацию тромбоцитов, обусловленную действием аденозиндифосфата. Активируя липопротеинлипазу, незначительно снижает уровень ХС и липопротеинов крови.

Отмена гепарина натрия должна осуществляться на фоне назначения непрямых антикоагулянтов. Дозу гепарина уменьшают постепенно, также увеличивают промежутки между введениями. Быстрая отмена гепарина может привести к развитию феномена отдачи, который проявляется увеличением свертывания крови и образованием тромбов.

Не связывается с белками крови. Объем распределения составляет около 0,07 л/кг. Гепарин метаболизируется в печени, период полувыведения — 1,32-1,72 ч. Выведение препарата осуществляется в основном через почки в виде деполимеризированного гепарина. Препарат не проникает в грудное молоко. Действие гепарина натрия при внутривенном введении начинается очень быстро (практически сразу), при подкожном введении — через 20-30 мин.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Профилактика тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации, послеоперационный период у пациентов с тромбоэмболиями в

анамнезе, профилактика свертывания крови при диализе и других вмешательствах с экстракорпоральным кровообращением; различные тромбозы, в частности коронарных сосудов (осложненные инфарктом миокарда), тромбозы вен, тромбозы глубоких вен (ТГВ), тромбозы артерий, эмболия легочных артерий, эмболия артерий при заболеваниях периферических сосудов, гиперлипидемия.

П р и м е н е н и е. Доза препарата зависит от показателей свертывания крови, нозологической формы заболевания, массы тела и возраста больного, чувствительности пациента. Необходимо учитывать изменение чувствительности к гепарину в процессе лечения. Взрослым при тромбозах легкой и умеренной степени тяжести препарат назначают внутривенно в дозе 40000–50000 МЕ в сутки, разделенной на 3–4 раза. При тяжелом тромбозе и эмболии — внутривенно в дозе 80000 МЕ в сутки, разделенной на 4 введения (каждые 6 ч). По жизненным показаниям вводят внутривенно однократно 25000 МЕ (5 мл), затем по 20000 МЕ каждые 4 ч до достижения дозы 80000–120000 МЕ.

Для профилактики тромбоэмболии при проведении хирургических вмешательств за 2 ч до операции подкожно вводят 5000–7500 МЕ. После операции препарат в той же дозе вводят каждые 6–12 ч в течение 7–10 дней (до активизации пациента). Возможно также использование другой схемы: через 3–4 дня после операции внутривенно вводят 40000–50000 МЕ препарата в сутки в течение 2 дней; в зависимости от клинической ситуации эта доза может быть уменьшена до 20000–25000 МЕ в сутки.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных при длительной иммобилизации, заболеваниях с повышенным риском развития тромбозов гепарин натрия вводят внутривенно по 5000–7500 МЕ каждые 8–12 ч. При активной инфузионной терапии к суточному объему инфузионного раствора необходимо добавлять не менее 40000 МЕ препарата. Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать в течение всего периода иммобилизации, а при необходимости предотвращения рецидивов и более длительное время.

При инфаркте миокарда гепарин натрия вводят подкожно по 7500 МЕ 2–3 раза в сутки или по 12000–12500 МЕ 2 раза в сутки; при искусственном кровообращении препарат вводят в дозе 140–400 МЕ на килограмм массы тела или по 1500–2000 МЕ на 500 мл крови; при гемодиализе вначале вводят внутривенно 10000 МЕ,

затем, в зависимости от состояния свертывающей системы крови, в середине процедуры вводят внутривенно 30000-50000 МЕ; в виде непрерывной инфузии можно вводить 20000 МЕ в 100 мл инфузионного раствора; при ДВС-синдроме (I фаза) гепарин натрия вводят в суточной дозе 2500-4000 МЕ в зависимости от лабораторных показателей.

Для лиц пожилого возраста, особенно женщин, дозы должны быть снижены. Детям вводят внутривенно капельно: в возрасте 1-3 мес. — в дозе 800 МЕ на килограмм массы тела в сутки; в возрасте 4-12 мес. — 700 МЕ на килограмм массы тела в сутки; старше 6 лет — 500 МЕ на килограмм массы в сутки. Дозу следует подбирать так, чтобы время свертывания крови составляло 20 мин. При терапии венозных и артериальных заболеваний детям вначале вводят внутривенно струйно 50 МЕ на килограмм массы тела, затем через перфузатор 20 МЕ/кг/ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, кровотечения и склонность к кровотечениям (геморрагические диатезы, недостаток факторов свертывания крови, тромбоцитопения), подозрение на внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, язвенные поражения ЖКТ, злокачественная артериальная гипертензия (также в случаях, когда АД выше 105 мм рт. ст.), тяжелые поражения паренхимы печени, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет, беременность, угрожающий выкидыш, операции на головном и спинном мозге (также при спинно-мозговой пункции), операции на глазах (также при кровоизлиянии в стекловидное тело, ретинопатии), послеоперационный период после хирургических вмешательств на предстательной железе, печени и желчных путях, шоковое состояние, бактериальный эндокардит, спинальная и перидуральная анестезии.

Побочные эффекты. Применение гепарина может сопровождаться кровотечениями в месте введения препарата, из операционных ран, желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией. Возможны аллергические реакции, проявляющиеся эритемой, ринитом, крапивницей, бронхоспазмом, медикаментозной лихорадкой, коллапсом. Длительное применение может приводить к остеопорозу, спонтанным переломам; в отдельных случаях наблюдается алопеция (выпадение волос), которая не требует отмены препарата. Применение протамина сульфата

противопоказано при тромбоцитопении, выраженной гипотонии и недостаточности коры надпочечников. С целью предупреждения осложнений, которые могут возникнуть при применении гепарина, необходим тщательный контроль его действия, что может быть обеспечено только в стационаре. В связи с этим применение гепарина в амбулаторных условиях нельзя считать правильным.

Передозировка. Носовые кровотечения, гематурия, мелена, гематомы, петехии, снижение гематокрита. При легкой степени передозировки уменьшают дозу или временно отменяют препарат. В случае опасных для жизни кровотечений в качестве антидота используют протамина сульфат (0,001 г протамина сульфата нейтрализует действие приблизительно 100 МЕ гепарина). В течение 90 мин после внутривенного применения гепарина следует ввести 50 % рассчитанной дозы протамина; 25 % дозы — в последующие 3 ч.

События. Не рекомендуется внутримышечное введение препарата, так как возможно развитие гематомы; следует воздержаться от внутримышечного введения других препаратов на фоне использования гепарина. Во время применения гепарина необходим строгий контроль за показателями свертываемости крови; контроль уровня тромбоцитов в периферической крови следует проводить до введения препарата, каждые 3–4 дня в течение первых трех недель лечения, в конце лечения. При применении гепарина натрия возможно изменение таких показателей, как СОЭ, тестов связывания комплемента, протромбинового времени, уровня T_1 и T_4 .

Разводить гепарин натрий следует только изотоническим раствором натрия хлорида. Гепарин не следует вводить в одном шприце с другими лекарственными средствами, так как со многими веществами он образует комплексные соединения, выпадающие в осадок, либо утрачивает свою активность.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкалоиды спорыньи	Уменьшение действия гепарина
Антиагреганты (также другие ЛС, уменьшающие агрегацию тромбоцитов, например НПВС)	Усиление действия гепарина

Антигистаминные препараты	Уменьшение действия гепарина
Антикоагулянты	Усиление действия гепарина
Глюкокортикоиды	Повышение риска ulcerогенного действия и кровотечений ЖКТ
Декстран	Усиление действия гепарина
НПВП	Усиление действия гепарина
Никотиновая кислота	Уменьшение действия гепарина
Нитроглицерин (парентеральное введение)	Уменьшение действия гепарина
Оральные контрацептивы	Уменьшение действия гепарина
Пропранолол, верапамил, хинидин	Гепарин уменьшает связь этих ЛС с белками плазмы крови
Сердечные гликозиды	Уменьшение действия гепарина
Тетрациклины	Уменьшение действия гепарина
Фенилбутазон	Усиление действия гепарина
Этакриновая кислота	Уменьшение действия гепарина

6.1.1.2. Гепарины низкомолекулярные

Далтепарин натрий (международное название — dalteparin sodium)

Фирменное название: Fragmin.

Ф о р м а в ы п у с к а: раствор для инъекций в одноразовых шприцах, содержащий 2500 МЕ (анти-Ха) далтепарина натрия в 0,2 мл; 5000 МЕ (анти-Ха) в 0,2 мл; 7500 Ме (анти-Ха) в 0,3 мл; раствор для инъекций в ампулах по 10000 МЕ (анти-Ха) в 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Далтепарин натрия — низкомолекулярный гепарин, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации гепарина натрия из слизистой тонкой кишки свиньи и дополнительно очищенный с помощью ионообменной хроматографии. Препарат состоит из сульфатированных полисахаридных цепочек и имеет среднюю молекулярную массу 5000 дальтон; при этом 90 % имеет молекулярную массу от 2000 до 9000 дальтон.

Связывает антитромбин плазмы, вследствие чего подавляет некоторые факторы свертывания крови, в первую очередь фактор Ха; незначительно ингибирует образование тромбина. Практи-

чески не влияет на время свертывания крови. Оказывает слабо выраженное влияние на адгезию тромбоцитов. Возможно, действует также на сосудистую стенку и систему фибринолиза.

Период полувыведения после внутривенной инъекции составляет 2 ч, после подкожного введения — 3-5 ч. После подкожной инъекции биологическая доступность — около 90 %. Выводится преимущественно с мочой. У пациентов с уремией период полувыведения возрастает.

Показания к применению. Острый тромбоз глубоких вен и эмболия легочных артерий, нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q.

Используют препарат для профилактики свертывания крови в экстракорпоральной системе во время гемодиализа и гемофильтрации при лечении острой или хронической почечной недостаточности; предназначен для профилактики тромбообразования в пред- и послеоперационном периоде, у больных, которым по медицинским показаниям рекомендован длительный постельный режим.

Применение. При длительном проведении гемодиализа или гемофильтрации (более 4 ч) у больных с хронической почечной недостаточностью и невысоким риском кровотечения используется струйное внутривенное введение в дозе 30-40 МЕ/кг, затем инфузия со скоростью 10-15 МЕ/кг/ч. При кратковременном (менее 4 ч) проведении гемодиализа или гемофильтрации применяется такой же режим введения или препарат вводится внутривенно струйно в дозе 5000 МЕ.

У больных с острой почечной недостаточностью и высоким риском кровотечения далтепарин натрий вводят внутривенно струйно в дозе 5-10 МЕ/кг; в последующем проводят инфузию со скоростью 4-5 МЕ/кг/ч.

При нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без Q-зубца вводят подкожно 120 МЕ/кг 2 раза в день. Максимальная доза — 10000МЕ/12 ч.

Для лечения острого тромбоза глубоких вен назначают подкожные инъекции 200 МЕ/кг 1 раз в день или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки.

В хирургической практике на фоне риска тромбоэмболических осложнений используют подкожное введение:

- ❖ 2500 МЕ подкожно за 1-2 ч до операции и 2500 МЕ в послеоперационном периоде каждый день утром (общая хирургия);

- ❖ 5000 МЕ вечером за 1 день до операции подкожно и 5000 МЕ каждый день вечером (онкологические больные);
- ❖ 5000 МЕ вечером перед операцией подкожно; 2500 МЕ за 2 ч и через 8-12 ч после операции, с последующим введением 5000 МЕ каждое утро в послеоперационном периоде (ортопедическая хирургия). Обычно продолжительность лечения составляет 5-7 дней или более.

Применение доз до 120 МЕ/кг каждые 12 ч обычно не приводит к значительной кумуляции антисвертывающей активности.

Противопоказания. Замедленная свертываемость крови различного генеза, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, особенно с тенденцией к кровотечениям, септический эндокардит, травмы ЦНС, органов зрения, слуха, а также хирургические вмешательства на этих органах, повышенная чувствительность к гепарину.

Побочные эффекты. Возможны кровотечения, что обычно является следствием превышения дозы препарата, тромбоцитопения, аллергические реакции в виде крапивницы, зуда, анафилактического шока (редко), алопеция, некроз кожи.

Особые указания. *Препарат нельзя вводить внутримышечно!*

Следует с осторожностью применять у больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемой гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией. Антикоагулянтный эффект далтепарина можно нейтрализовать протамином (1 мг протамина ингибирует 100 МЕ далтепарина натрия).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антигистаминные препараты	Снижение противосвертывающей активности далтепарина натрия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление эффектов не прямых антитромботических средств, антагонистов витамина К
Аскорбиновая кислота	Снижение противосвертывающей активности далтепарина натрия

Сердечные гликозиды	Снижение противосвертывающей активности далтепарина натрия
НПВП	Увеличение противосвертывающей активности дальтепарина натрия
Тетрациклины	Снижение противосвертывающей активности далтепарина натрия
Фибринолитические средства	Усиление действия фибринолитических средств

6.1.2. Антикоагулянты непрямого действия

К антикоагулянтам непрямого действия относятся производные 4-гидроксикумарина и индандиона. Антикоагулянты непрямого действия активны только в организме, результатом их действия является ингибирование синтеза протромбина. Вследствие этого действие препаратов данной группы развивается не сразу, так как для уменьшения уровня протромбина (из-за нарушения его синтеза) необходимо некоторое время — латентный период может составлять около 2 суток. Антикоагулянты непрямого действия не оказывают влияния на уже образованные (циркулирующие в крови) факторы свертывания крови.

В первой половине XX ст. стала понятна причина “болезни сладкого клевера” у крупного рогатого скота, которая проявлялась кровотечениями, нередко тяжелыми. Развитие болезни обусловлено употреблением животными в пищу испорченного клевера, содержащего производные 4-гидроксикумарина. В 1944 году из испорченного сладкого клевера было получено первое вещество кумаринового ряда — дикумарол. Структурное сходство соединений кумаринового ряда с витамином К определяет механизм их действия: нарушение утилизации витамина К в печени. Кумарины являются антагонистами витамина К, который используется организмом для синтеза протромбина. Уменьшение утилизации витамина К приводит к ингибированию синтеза протромбина, и в результате снижается уровень протромбина в крови, что обуславливает уменьшение свертываемости крови. Ингибирование утилизации витамина К также способствует снижению синтеза проконвертина и некоторых других, в част-

ности IX и X факторов свертывания крови. Как эффективность, так и безопасность непрямых антикоагулянтов оценивается по уровню протромбинового индекса, который должен контролироваться через каждые 2-3 дня в течение всего периода лечения препаратами данной группы лекарственных средств. Восстановление исходного уровня протромбинового индекса происходит обычно через 5-7 дней после отмены непрямых антикоагулянтов.

Заслуживают внимания некоторые другие эффекты, вызываемые непрямыми антикоагулянтами. Кумариновые производные способствуют повышению уровня антитромбина в плазме крови; уменьшают частоту спонтанного метастазирования злокачественных новообразований, причем существует корреляционная зависимость между антиметастатическим действием и степенью угнетения протромбиновой активности. Препараты кумаринового ряда, а также производные индандиона, уменьшают реабсорбцию в почечных канальцах уратов, что обуславливает их урикозурическое действие.

Этил бискумацетат (международное название — ethyl bis-coumatate)

Фирменные названия: Neodicumarinum, Pelentan.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Фармакологические свойства. Этил бискумацетат — производное 4-гидроксикумарина известен в странах СНГ под названием неодикумарин, которое будет использоваться в дальнейшем изложении.

Неодикумарин является антагонистом витамина К, нарушает биосинтез зависимых от витамина К протеаз — протромбина, проконвертина и других факторов свертывания. Под влиянием неодикумарина происходит некоторое замедление рекальцификации плазмы и снижение толерантности к гепарину.

Неодикумарин достаточно быстро всасывается из ЖКТ. Около 90 % препарата связывается с белками плазмы крови; $T_{1/2}$ равен 5-7 ч. Начало действия отмечается через 2-3 ч после приема внутрь; максимум эффекта достигается через 12-30 ч. После отмены препарата его действие продолжается 2-3 дня. Выделяется в основном с мочой. Протромбиновое время после приема неодикумарина возвращается к исходному уровню в среднем через 48 ч после прекращения приема препарата.

Показания к применению. Лечение и профилактика тромбозов и эмболий в различных клинических ситуациях: при остром остеонекрозе тазобедренного сустава, при переводе фибрилляции желудочков в синусовый ритм, при облитерирующем тромбангиите, при рецидивирующих или неподдающихся другому лечению тромбофлебитах в системе поверхностных вен; после лечения гепарином, вторичная профилактика инфаркта миокарда.

Применение. В первый и второй дни лечения назначают по 0,3 г 3 раза в сутки; в третий день — 0,3 г 2 раза в сутки. Дальнейшее назначение препарата зависит от показателей теста Квика; колебания значений протромбиновой активности должны находиться в пределах 15-35 %. Максимальная разовая доза составляет 0,3 г, суточная — 1,2 г. Отмена неодикумарина осуществляется постепенно: уменьшается доза и увеличивается интервал между приемами. Внезапная отмена препарата может вызвать компенсаторное повышение концентрации протромбина с опасностью тромбоза.

Противопоказания. Кровотечения и заболевания с повышенным риском кровотечений (геморрагические диатезы, геморрагический инсульт, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, туберкулез, опухоли бронхов и легких, заболевания печени, сопровождающиеся дефицитом факторов свертывания крови); беременность, лактация, менструация (прием препарата прекращают за 2 дня до начала менструации). С осторожностью назначают пожилым.

Побочные эффекты. Возможны кровотечения, алоpecia, лихорадка, рвота, диарея, аллергические реакции местного и общего характера. Редко наблюдается некроз кожи.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Аллопуринол	Усиление урикозурического действия аллопуринола. Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Анальгетики наркотические	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина

Клиническая фармакология

Анксиолитики	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Антациды	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Антигистаминные препараты	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Аскорбиновая кислота	Ослабление действия аскорбиновой кислоты
Барбитураты	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Глюкокортикоиды	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина. Повышение ульцерогенности глюкокортикоидов
Глутетимид	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Оральные контрацептивы	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Гризеофульвин	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Декстропропоксифен	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Дисульфирам	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Карбамазепин	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Ко-тримоксазол	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Меркаптопурин	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Метронидазол	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
НПВП	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Никотиновая кислота	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия неодикумарина
Производные ксантина	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Резерпин	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина

Клиническая фармакология лекарственных средств,
влияющих на систему свертывания крови (гемостаз)

Рифампицин	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Сердечные гликозиды	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Стероиды анаболические	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Сульфаниламиды	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Тетрациклины	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Тиреоидин	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Фенитоин	Повышается токсичность фенитоина
Фенотиазина производные	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Фитоменадион	Ослабление антикоагулянтного действия неодикумарина
Хинидин	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Хлорамфеникол	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Циметидин	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина
Этакриновая кислота	Усиление антикоагулянтного действия неодикумарина

Фениндион (международное название — phenindione)

Фирменные названия: Phenyline, Danilone, Pindione.

Форма выпуска: таблетки по 0,03 г.

Фармакологические свойства. Фениндион — представитель производных индандиона, антагонист витамина К. Известен под названием фенилин.

По строению отличается от препаратов группы 4-оксикумарина, но по механизму действия близок к ним: вызывает гипотромбинемию в результате подавления процесса образования протромбина в печени, вызывает также уменьшение образования факторов VII, IX, X.

Понижение концентрации свертывающих факторов наступает через 8-10 ч и достигает максимума через 24-30 ч после приема

препарата. Кумулятивный эффект выражен сильнее, чем у неодикумарина.

Показания к применению. Тромбоз, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда.

Применение. В первый день суточная доза составляет 0,12-0,2 г в 3-4 приема; во второй день — 0,09-0,15 г; в дальнейшем — 0,03-0,06 г в зависимости от показателей уровня протромбина. Высшие дозы для взрослых: разовая — 0,05 г, суточная — 0,2 г.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к фениндиону, геморрагический диатез, капилляротоксикоз, беременность и период лактации, тяжелые заболевания почек и печени, злокачественные новообразования, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, ранний послеродовой и послеоперационный период.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, тошнота, диарея, гипертермия, аллергические реакции местного и общего характера, редко возникает окрашивание ладоней в оранжевый цвет и мочи — в розовый, что связано с фармакокинетическими преобразованиями препарата.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Азатиоприн	Усиление действия фениндиона
Аллопуринол	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Амиодарон	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Амитриптилин	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Анальгетики наркотические	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Андрогенные препараты	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Антациды	Ослабление действия фениндиона
Антибиотики	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Антитромботические средства	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений

Клиническая фармакология лекарственных средств,
влияющих на систему свертывания крови (гемостаз)

Аскорбиновая кислота	Ослабление действия фениндиона
НПВП	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Барбитураты	Ослабление действия фениндиона
Безафибрат	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Галоперидол	Ослабление действия фениндиона
Глюкокортикоиды	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Глутетимид	Ослабление действия фениндиона
Оральные контрацептивы	Ослабление действия фениндиона
Гризеофульвин	Ослабление действия фениндиона
Даназол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Диазоксид	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Дизопирамид	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Дипиридамол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Дисульфирам	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Диуретики	Ослабление действия фениндиона
Изониазид	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Итраконазол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Карбамазепин	Ослабление действия фениндиона
Клофибрат	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Ко-тримоксазол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Левамизол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений
Мепробамат	Ослабление действия фениндиона
Меркаптопурин	Ослабление действия фениндиона
Метронидазол	Усиление действия фениндиона. Возрастные риски кровотечений

Клиническая фармакология

Минеральные масла	Снижение абсорбции фениндиона
Налидиксовая кислота	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Неселективные ингиби- торы обратного нейро- нального захвата моноаминов	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
H ₂ -гистаминоблокаторы	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Никардипин	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Нимодипин	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Омепразол	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Пароксетин	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Пропранолол	Ослабление действия фениндиона
Растворы электролитов	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Резерпин	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Рифампицин	Ослабление действия фениндиона
Стероиды анаболические	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Сульфаниламиды	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Тамоксифен	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Тиреотропные средства	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Токоферол	Ослабление действия фениндиона
Фенилбутазон	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Фенитоин	Снижение концентрации фенитоина в плаз- ме крови
Фибринолитические средства	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений
Фитоменадион	Ослабление действия фениндиона
Хинидин	Усиление действия фениндиона. Возраста- ние риска кровотечений

Клиническая фармакология лекарственных средств,
влияющих на систему свертывания крови (гемостаз)

Хлорамфеникол	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Хлорпромазин	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Холестирамин	Ослабление действия фениндиона
Циклофосфамид	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Ципрофлоксацин	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений
Эстрогены	Усиление действия фениндиона. Возрастание риска кровотечений

6.1.3. Концентрат антитромбина III

Антитромбин III (международное название — antitrombin III)

Фирменное название: Kybernin.

Ф о р м а в ы п у с к а: лиофилизированное сухое вещество для инъекций 500 МЕ и 1000 МЕ, 1 мл готового раствора — 50 МЕ активного вещества.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Механизм антикоагулянтного действия антитромбина III описан (см. выше). Введение 1 МЕ лиофилизата антитромбина III способствует повышению показателей активности антитромбина III примерно на 1 % от нормы.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений при врожденной недостаточности антитромбина III. Антитромбин III также используют при приобретенной его недостаточности, связанной с тяжелыми нарушениями функции печени (при желтухе, циррозе), при коагулопатиях истощения различного генеза, гемодиализе, интенсивном терапевтическом плазмаферезе. Препарат тестирован в отношении вирусов гепатита В и СПИДа.

П р и м е н е н и е. В профилактических целях препарат вводят в дозе 1000-1500 МЕ в сутки. При лечении начальная доза составляет 1000-2000 МЕ, а затем 2000-3000 МЕ в день; введение осуществляют по 500 МЕ каждые 4-6 ч либо в форме длительного капельного вливания. Если больной также получает гепарин, то

не следует увеличивать дозу антитромбина III выше 500 МЕ на прием. Готовый раствор препарата может храниться при комнатной температуре до 12 ч.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К, антиагреганты	Возрастание риска кровотечений
НПВП	Возрастание риска кровотечений

6.2. Фибринолитические лекарственные средства

Фибринолитики — вещества, способные лизировать образовавшиеся тромбы. Таким образом, они являются активаторами тромборазрушения. Поэтому фибринолитики иногда называют тромболитическими средствами. Влияние на процесс тромболизиса (фибринолиза) различными лекарственными средствами осуществляется неодинаково.

6.2.1. Плазмин

Фибринолизин (международное название — fibrinolysinum)

Форма выпуска: во флаконах по 10000 ЕД; 20000 ЕД; 30000 ЕД и 40000 ЕД; для офтальмологии: в ампулах по 300 ЕД и 400 ЕД; глазные пленки, содержащие 400 ЕД активного вещества.

Фармакологические свойства. Протеолитический фермент плазмин, получаемый путем ферментативной активации трипсином плазминогена из плазмы донорской крови. В связи с тем, что в настоящее время широко используются активаторы плазминогена (см. ниже), имеющие меньше побочных эффектов, фибринолизин используется довольно редко.

Показания к применению. Случаи свежего тромбоза (в течение первых суток) коронарных сосудов, сосудов головного мозга и периферических артериальных ветвей (если не наступила гангрена). В офтальмологии фибринолизин применяют при тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей, свежем тромбозе центральной артерии сетчатки, кровоизлияниях в переднюю камеру глаза, стекловидное тело, сетчатку.

Применение. Обычно в комбинации с гепарином, так как фибринолизин имеет свойство активировать свертывающую систему крови. Совместное применение с гепарином обеспечивает эффективность и безопасность терапии фибринолизинем. Вводят препарат внутривенно капельно, предварительно растворив сухое вещество в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 100-160 ЕД в 1 мл; раствор готовят непосредственно перед применением. К раствору фибринолизина добавляют гепарин из расчета 10000 МЕ на каждые 20000 ЕД фибринолизина; смесь вводят с начальной скоростью 10-15 капель в минуту, а при хорошей переносимости скорость введения увеличивают до 15-20 капель в минуту. Суточная доза фибринолизина обычно составляет 20000-32000 ЕД, продолжительность введения — 3-4 ч (5000-8000 ЕД в час). После окончания введения смеси фибринолизина с гепарином продолжают вводить гепарин в дозе 40000 МЕ в сутки (в течение 2-3 суток), затем дозу гепарина постепенно уменьшают и переходят на прием внутрь антикоагулянтов непрямого действия. Применять фибринолизин следует под контролем показателей свертывающей системы крови.

При применении в офтальмологии содержимое ампулы (300 ЕД или 400 ЕД) растворяют в воде для инъекций, вводят под конъюнктиву склеры или нижней переходной складки (после предварительной местной анестезии). Инъекции проводят 1-2 раза в сутки; курс лечения 3-10 инъекций. Глазные пленки применяют после предварительной местной анестезии (например, дикаином), закладывая пленку в нижний свод. Глазную щель смыкают на 30-60 с; пленку закладывают ежедневно 1 раз в день. На курс лечения — 6-12 пленок.

Противопоказания. Геморрагические диатезы, кровотечения, открытые раны, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрит, туберкулез легких в острой форме, лучевая болезнь. При мозговых поражениях относительным про-

тивопоказанием является АГ (с АД выше 200 мм рт. ст., дАД выше 110-120 мм рт. ст.).

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны геморрагии.

О с о б ы е у к а з а н и я. Контроль системы свертывания крови осуществляют до введения фибринолизина путем определения протромбинового индекса, который должен быть не ниже 40 % времени общего свертывания крови, которое может увеличиться, но не более чем в 2,5 раза.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Антитромботические средства, антагонисты витамина К, антиагреганты	Возрастание риска кровотечений
НПВП	Возрастание риска кровотечений

6.2.2. Предшественник плазмينا

Плазминоген (международное название — plasminogen)

Фирменное название: Mega-Plasmo-Anti-Tromb.

Ф о р м а в ы п у с к а: лиофилизированное сухое вещество для инъекций во флаконах по 2000 ФЕ и 10000 ФЕ.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Плазминоген — предшественник плазмينا, его получают из донорской крови. В организме под действием фибринокиназ плазминоген превращается в активный плазмин (протеолитический фермент), который вызывает лизис фибриногена и фибрина. В результате этого снижается свертываемость крови, а также развивается лизис тромбов.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Ишемические инсульты в бассейне внутренней сонной артерии и вертебробазилярной зоне, динамические нарушения мозгового кровообращения в каротидной и вертебробазилярной системах, гиперкоагуляционные осложнения в ЦНС при травмах, опухолях и операциях. В офтальмологии препарат применяют при местных гиперкоагуляционных процессах, диабетической ретинопатии.

Применение. Доза плазминогена устанавливается индивидуально в зависимости от нозологической формы и выраженности достигнутого эффекта. При неврологических заболеваниях препарат вводят внутривенно капельно (на изотоническом растворе натрия хлорида, воде для инъекций или реополиглюкине). В офтальмологии препарат вводят ретробульбарно, субконъюнктивально.

Противопоказания. Артериальная гипертония, геморрагические проявления любой локализации, наличие потенциальных источников кровотечения, аллергические реакции в анамнезе.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции и геморрагии.

Особенности применения. На протяжении всего периода лечения необходим контроль коагулограммы. После прекращения лечения плазминогеном с целью профилактики ретромбозов показано введение прямых антикоагулянтов.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К, антиагреганты	Возрастание риска кровотечений
НПВП	Возрастание риска кровотечений

6.2.3. Активаторы плазминогена

Активаторы плазминогена способствуют переходу плазминогена в плазмин, что в итоге активирует процесс растворения фибринового сгустка. Данная группа ЛС представлена преимущественно соединениями, получаемыми из различных киназ, ускоряющих образование плазмина. К ним также относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза), стрептокиназа и урокиназа.

Стрептокиназа (международное название — streptokinase)

Фирменные названия: Kabikinasa, Streptase.

Формы выпуска: сухое вещество для инфузий во флаконах по 100000 МЕ; 250000 МЕ; 600000 МЕ; 750000 МЕ и 1500000 МЕ.

Фармакологические свойства. Получают стрептокиназу при культивировании β -гемолитического стрептококка группы С; другие ферменты (стрептодорназа, стрептолизин, гиалуронидаза), продуцируемые микроорганизмами, удаляются в процессе очистки. Молекулярная масса стрептокиназы составляет порядка 50000 дальтон. При взаимодействии с плазминогеном стрептокиназа образует специфический активаторный комплекс, обладающий свойством превращать плазминоген в плазмин. Этот процесс осуществляется как в крови, так и в кровяном сгустке. Фибринолиз осуществляется только тогда, когда вводится избыточное количество препарата, в связи с тем, что стрептокиназа является стрептококковым антигеном и часть его нейтрализуется циркулирующими в крови антителами. Период полувыведения комплекса стрептокиназа—плазминоген, активирующего плазмин, составляет около 23 мин. Образующийся плазмин может инактивироваться циркулирующими в крови ингибиторами, такими как ингибитор α_2 -плазмина и α_2 -макроглобулин. Метаболиты стрептокиназы не выявлены, пути выведения препарата не выяснены.

Показания к применению. Острый инфаркт миокарда, острые и подострые тромбозы глубоких вен и периферических артерий, хронические окклюзионные заболевания артерий, окклюзионные поражения центральных сосудов глаза, тромбоэмболия легочной артерии. При инфаркте миокарда препарат наиболее эффективен в первые 6-8 ч после появления симптомов заболевания. Чем раньше начинают введение стрептокиназы, тем больше вероятность восстановления кровотока в ишемизированном участке миокарда. Эффективность отдаленного (более суток) применения препарата при инфаркте миокарда сомнительна.

Применение. При инфаркте миокарда препарат вводят внутривенно в дозе 1000000-2000000 МЕ в течение 30-60 мин или интракоронарно в начальной дозе 200000 МЕ струйно, с последующей инфузией в течение 30-90 мин со скоростью 2000-4000 МЕ в минуту.

При тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и артериальной окклюзии стрептокиназу обычно вводят внутривенно в дозе 250000 МЕ (в 100-300 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы) в течение 30 мин. В качестве поддерживающей терапии препарат вводят в дозе 100000 МЕ ежедневно в течение 3 дней. Очень важно, чтобы скорость инфузии

была постоянной. Лечение гепарином безопасно начинать не ранее, чем через 4 ч после прекращения введения стрептокиназы. Следует помнить, что лечение стрептокиназой должно начинаться не позже чем через 10 дней после тромбоза центральной артерии сетчатки, не позже чем через 14 дней после развития тромбоза глубоких вен и не позже чем через 6 недель после возникновения хронической окклюзии артерии.

Раствор для инфузии готовят после предварительного разведения препарата в воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы: 100000-250000 МЕ разводят в 5 мл, а 750000-1500000 МЕ — в 10 мл. Разведение должно осуществляться осторожно, чтобы не образовывалась пена. В дальнейшем готовится инфузионный раствор с использованием изотонических растворов натрия хлорида или глюкозы, который должен быть использован в течение 12 ч. Нельзя делать внутримышечные инъекции препарата. Если в течение 4 ч после начала лечения не отмечают существенного изменения уровня пламиногена и фибриногена, тромбинового, активированного частичного тромбопластинового и протромбинового времени, то лечение прекращают в связи с резистентностью к стрептокиназе.

Противопоказания. Кровотечения, кровоизлияния (или высокий риск их развития), внутричерепные новообразования, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, неконтролируемые нарушения системы свертывания крови, а также повышенная чувствительность к препарату. Возраст старше 75 лет является относительным противопоказанием.

Побочные эффекты. Возможны повышение температуры на 1-2° (в течение первых 5-8 ч введения), кожная сыпь, крапивница; кровотечение из мест пункций и разрезов; нарушения менструального цикла.

Особые указания. Применение гепарина можно начинать не ранее чем через 4 ч после прекращения инфузии стрептокиназы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К, антиагреганты	Возрастание риска кровотечений

Вальпроевая кислота	Возрастание риска кровотечений
Гепарин	Возрастание риска кровотечений
Гидроксиэтилированный крахмал	Фармацевтическая несовместимость растворов
Декстран	Фармацевтическая несовместимость растворов
НПВП	Возрастание риска кровотечений

Алтеплаза (международное название — alteplase)

Фирменное название: Actilise.

Ф о р м а в ы п у с к а: сухое вещество для инфузий во флаконах по 0,02 и 0,05 г в комплексе с растворителем.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Алтеплаза — рекомбинантный человеческий активатор плазминогена, входящий в состав препарата, является неактивным гликопротеином. Его активация происходит после связывания с фибрином. После активации препарат ускоряет переход плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка. Фибринолиз повышается только в ткани тромба.

Препарат быстро выводится из кровеносного русла (клиренс плазмы — 550-680 мл/мин) и подвергается метаболизму, главным образом в печени. Период полувыведения — 4-5 мин; через 20 мин в плазме крови определяется менее 10 % от исходной концентрации препарата.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Острый артериальный и венозный тромбоз.

П р и м е н е н и е. Вводят внутривенно в виде болюса в течение 1-2 мин в дозе 0,01 г; затем капельно в течение 3 ч в дозе 0,09 г, а оставшиеся 0,04 г в течение второго и третьего часа со скоростью 0,02 г в час.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Геморрагический диатез, кровотечения, тяжелые цереброваскулярные заболевания, острый панкреатит, осложненный сахарный диабет, беременность и период лактации, детский возраст.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны тошнота, рвота, повышение температуры, аллергические реакции (чаще крапивница), головная боль, кровотечения (редко).

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Возрастание риска кровотечений

6.3. Антиагреганты

Процесс агрегации тромбоцитов является одним из звеньев каскада превращений, лежащих в основе свертывания крови (см. рис. 6.1). Проагрегантным действием обладает эндогенное вещество TxA_2 , которое образуется из арахидоновой кислоты в тромбоцитах. Главным пусковым моментом этого процесса является повреждение эндотелия сосудов. В эндотелии сосудов из арахидоновой кислоты образуется простаглицлин (ПГ I_2), который препятствует агрегации тромбоцитов. Именно система TxA_2 - ПГ I_2 регулирует процесс агрегации тромбоцитов. Сближению тромбоцитов с эндотелиальными клетками сосудов препятствует их поверхностный отрицательный заряд. Повреждение эндотелия сосудов способствует образованию в тромбоцитах TxA_2 , который приводит к повышению содержания Ca^{2+} в них за счет стимуляции мембранной фосфолипазы С. Ионы кальция уменьшают отрицательный заряд тромбоцитов, что приводит к сближению их с эндотелиальными клетками и повышению агрегации. TxA_2 также способствует сужению сосудов. Именно эти два момента (сужение сосудов и агрегация тромбоцитов) лежат в основе первичного гемостаза. В противовес этим процессам ПГ I_2 стимулирует мембранную аденилатциклазу в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к увеличению концентрации цАМФ. Циклический аденозинмонофосфат активирует протеинкиназу А, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и обеспечивает уменьшение агрегации тромбоцитов. Простаглицлин также способствует вазодилатации. Обсуждение этих процессов важно не только для понимания механизмов, обеспечивающих динамическое равновесие свертывающей и противосвертывающей систем, но также для понимания механизмов действия лекарственных веществ, влияющих на данные процессы.

Антиагреганты — лекарственные вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов.

Антиагреганты применяются для профилактики тромбоэмболического синдрома. Уменьшение агрегации тромбоцитов может быть достигнуто различными путями: уменьшение образования TxA_2 ; увеличение концентрации цАМФ (за счет увеличения образования цАМФ и/или уменьшения перехода цАМФ в нециклическую форму — $5'\text{АМФ}$); возможны и другие пути.

6.3.1. Лекарственные средства, угнетающие ЦОГ

Действием ЦОГ регулируется превращение арахидоновой кислоты через стадию образования ЦЭП, TxA_2 (в тромбоцитах) и простаглицина (в эндотелии сосудов). Таким образом, ингибирование ЦОГ будет способствовать замедлению синтеза ЦЭП. Одним из наиболее известных и часто применяемых ингибиторов ЦОГ является ацетилсалициловая кислота. Возникает резонный вопрос: замедление образования ЦЭП должно приводить к уменьшению образования ПГ I_2 , который, как известно, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Установлено, что синтез ПГ I_2 практически не нарушается, так как ЦОГ эндотелия сосудов менее чувствительна к ингибиторам ЦОГ, чем тромбоцитарная ЦОГ. Таким образом, синтез TxA_2 нарушается в большей степени, что лучше проявляется при назначении небольших доз ингибиторов ЦОГ.

Ацетилсалициловая кислота (международное название — acetylsalicylic acid)

Фирменные названия: Anopyrin, Apo-Asa, ASS-ratiopharm, Aspilyte, Aspirin, Aspirin Direct, Aspirine UPSA, Acesal, Acenterin, Acetylin, Aspro 500, Acetylsalicylbene, Acetylsalicylic acid, Acetisal pH- 8, Acylpyrin, Acylpyrin Effervescens, Bufferin, Colfarit, Micristin, Novandol, Novasen, Novosan, Plidol 300, Rhonal, Salorin, Sprit-Lime, Кислота ацетилсалициловая-Дарница.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 г; 0,3 г; 0,325 и 0,5 г; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой по 0,5 г; таблетки растворимые по 0,35 г; таблетки “шипучие” по 0,3 и 0,5 г; сухое вещество для приготовления шипучего напитка в пакетике по 0,1 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Ацетилсалициловая кислота — один из примеров долголетия в медицине и

фармации. Препарат синтезирован в конце XIX ст., а с 1899 года весь мир уже знал этот препарат под названием “аспирин”. Вполне заслуженно его называют “лекарством века” и, вероятно, аспирин будет широко использоваться и в XXI веке. Препарат обладает урикозурическим действием, что позволяет использовать его для лечения подагры. Рассмотрим аспекты применения ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантного средства. Как уже отмечено, антиагрегантные свойства препарата связаны с угнетением тромбоцитарной ЦОГ и уменьшением синтеза TxA_2 . Другие НПВП обычно в качестве антиагрегантов не используются, хотя в той или иной мере практически все они обладают антиагрегантными свойствами.

Препарат быстро всасывается в желудке и тонкой кишке, максимальная абсорбция наблюдается при pH 2,5-4,0. Биодоступность составляет около 100 %. Ацетилсалициловая кислота быстро гидролизуется до салициловой кислоты эстеразами крови и тканей. Через 30 мин после приема препарата в крови начинает определяться салициловая кислота, максимальная концентрация которой достигается через 1-2 ч. При приеме препарата в дозе 0,5 г период полувыведения салициловой кислоты составляет 2,5-3 ч, в то время как этот же показатель для интактных молекул ацетилсалициловой кислоты — 15-20 мин. Увеличение дозы препарата ведет к увеличению периода полувыведения салициловой кислоты. Связь с белками плазмы крови достигает 90-95 %. Препарат выводится почками в виде салициловой кислоты и ее конъюгатов. Почечный клиренс тем выше, чем в более “щелочную сторону” смещена реакция мочи: при pH 8,0 клиренс в 4 раза выше, чем при pH 7,0 и в 2 раза ниже при pH 5,5-6,5.

Показания к применению. Профилактика осложнений у больных с острым коронарным синдромом, после инсульта и при преходящих нарушениях мозгового кровообращения, предупреждение развития послеоперационных тромбозов при тромбозах сосудов сетчатки и при опасности других тромбоэмболических процессов.

Применение. Наиболее адекватными дозами препарата (как антиагреганта) являются 0,325 г в день или через день, однако в последнее время считают достаточным 0,1 и даже 0,05 г в день.

Противопоказания. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения, “аспириновая” бронхиальная астма. Не рекомендуется использовать препарат при гемофилии, геморрагическом диатезе, гипопротромбинемии, гипо- и авитаминозе К, выраженных нарушениях функции почек, в первом и последнем триместре беременности.

Побочные эффекты. Возможны тошнота, анорексия, боли в эпигастрии, диарея. Нередко развиваются эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ. Прием препарата также может сопровождаться аллергическими реакциями в виде кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма; возможно развитие тромбоцитопении. При длительном применении наблюдаются головокружение, головная боль, обратимые нарушения зрения, шум в ушах, рвота, нарушение реологических свойств и свертывания крови.

Особые указания. Ацетилсалициловая кислота выделяется с грудным молоком, что повышает риск развития кровотечений у ребенка.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкалоиды раувольфии	Снижение действия ацетилсалициловой кислоты
Алкоголь, кофеин	Усиление ulcerогенного действия ацетилсалициловой кислоты
Аллопуринол	Снижение действия аллопуринола
Анальгетики наркотические	Усиление действия опиоидных анальгетиков
Антацидные средства	Уменьшение всасывания ацетилсалициловой кислоты
Антиагреганты	Усиление действия антиагрегантов
Антигипертензивные средства	Снижение антигипертензивного действия
Антигистаминные средства	Повышение риска развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты
Антидепрессанты	Снижение антидепрессивного действия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Повышение антикоагулянтного действия за счет вытеснения салицилатами анти-тромботических средств, антагонистов витамина К, из связи с белками плазмы. Повышение риска кровотечений

Клиническая фармакология лекарственных средств,
влияющих на систему свертывания крови (гемостаз)

Антихолинэстеразные средства	Снижение действия антихолинэстеразных средств
Аскорбиновая кислота	Возможно проявление токсического действия ацетилсалициловой кислоты при употреблении больших доз аскорбиновой кислоты
Барбитураты	Повышение концентрации барбитуратов в плазме крови за счет вытеснения их из связи с белками
Блокаторы H ₂ -рецепторов	Уменьшение вероятности развития ulcerогенного действия ацетилсалициловой кислоты
Буметанид	Возможно проявление токсического действия ацетилсалициловой кислоты
Бутадион	Уменьшение урикозурического действия бутадиона
Вальпроевая кислота	Возможно усиление действия вальпроевой кислоты
Гепарины и непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного действия гепарина и непрямых антикоагулянтов. Повышение риска желудочных кровотечений
Глюкокортикоиды	Усиление ulcerогенного действия ацетилсалициловой кислоты
Оральные контрацептивы	Снижение контрацептивного действия
Гризеофульвин	Снижение действия гризеофульвина
Дигитоксин	Снижение действия дигитоксина
НПВП	Возрастание риска образования язвы желудка
Диуретики (тиазидные)	Усиление диуретического действия
Доксициклин	Снижение действия доксициклина
Зидовудин	Усиление токсичности обоих препаратов
Индапамид	Усиление действия индапамида
Левамизол	Возрастание риска кровотечений
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата. Метотрексат вытесняется из связи с белками, угнетается его секреция в проксимальных извитых почечных канальцах почек. Повышение риска развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты

Клиническая фармакология

Налтрексон	Снижение анальгетического действия
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Повышение концентрации неселективных ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов в крови. Известны случаи смертельных исходов при приеме высоких доз ацетилсалициловой кислоты на фоне применения имиπραмина
Натрия гидрокарбонат	Повышение почечного клиренса ацетилсалициловой кислоты
Натрия парааминосалицилат	Возможна токсичность ацетилсалициловой кислоты
Пенициллины	Усиление действия обоих препаратов
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия за счет вытеснения ацетилсалициловой кислотой пероральных гипогликемических препаратов из связи с белками
Препараты золота	Возрастание риска поражения почек
Пробенецид	Ослабление урикозурического действия пробенецида
Пропранолол	Снижение действия ацетилсалициловой кислоты
Психотропные средства	Развитие выраженной заторможенности при применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты
Снотворные и седативные средства	Развитие выраженной заторможенности
Спиринолактон	Уменьшение диуретического действия спинолактона за счет способности ацетилсалициловой кислоты ингибировать натрийурез
Средства, применяемые для растворения мочевых конкрементов	Усиление урикозурического действия
Сульфинпиразон	Снижение действия сульфинпиразона
Тиклопидин	Усиление эффекта обоих препаратов
Тиопентал-натрий	Повышается концентрация тиопентал-натрия в плазме крови за счет вытеснения его из связи с белками
Фибринолитические средства	Усиление действия фибринолитических средств
Фуросемид	Возможно повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты, а также снижение эффективности фуросемида
Этакриновая кислота	Возможно повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты

6.3.2. Лекарственные средства, угнетающие ФДЭ

Пентоксифиллин (международное название — pentoxifylline)

Фирменные названия: Agarurin, Agarurin retard, Agarurin 600 retard, RBfflex, Azupentant 400, Vasopen, Dartelin, Pentamon, Pentilin, Pentohehexal 600, Pentoxifilin, Pentoxifyllin, Pentoxifyllin-ratiopharm, Pentomer, Ralofekt, Trental, Trental 400, Flexital, Flexital for infusion, Пентоксифиллин-Дарница.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 г; 0,2 и 0,4 г; таблетки покрытые оболочкой по 0,1 и 0,4 г; драже по 0,1 и 0,4 г; таблетки ретард по 0,4 и 0,6 г; 2 % раствор для инъекций/инфузий в ампулах.

Фармакологические свойства. Ингибирует ФДЭ, которая способствует переходу цАМФ в нециклическую форму — 5'АМФ. Как известно, уменьшение концентрации цАМФ способствует повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} . В результате угнетения ФДЭ концентрация цАМФ возрастает. Это приводит к активации протеинкиназы А и, следовательно, к уменьшению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что обеспечивает антиагрегантное действие препарата. Пентоксифиллин также повышает гибкость эритроцитов, уменьшает их адгезию, уменьшает вязкость крови.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Нарушения периферического кровообращения, ишемический инсульт, атеросклеротические нарушения кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, трофические нарушения тканей и органов, связанные с тромбозом артерий и вен, варикозным расширением вен, обморожениями, диабетическая ангиопатия и нарушения кровообращения глаза.

П р и м е н е н и е. Внутрь препарат назначают, в зависимости от тяжести заболевания, в суточной дозе 0,3-1,6 г, разделенной на 3 приема; пролонгированные формы назначают 2 раза в сутки. Применение внутрь в дозе 0,8-1,2 г (в 2-3 приема) может сочетаться с парентеральным введением препарата.

Парентеральное введение осуществляют по следующим схемам:

- ❖ внутриаптериально капельно по 0,1-0,3 г (в 20-100 мл изотонического раствора хлорида натрия) в течение 10-30 мин 1 раз в сутки, либо струйно в дозе 0,1 г в течение 5-10 мин (в положении лежа) 1 раз в сутки;

- ❖ внутривенно струйно в дозе 0,05 г (в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия) в течение 10 мин, затем капельно в дозе 0,1 г (в 250-500 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы) в течение 90-180 мин. В случае необходимости дозу можно увеличивать ежедневно на 0,05-0,1 г до 0,3 г. В тяжелых случаях допустимо введение 0,4 г в сутки в 2 приема;
- ❖ внутримышечно (глубоко) в дозе 0,1-0,2 г 2-3 раза в сутки.

Противопоказания. Острый инфаркт миокарда, массивные кровотечения. Относительными противопоказаниями являются тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и сердца, беременность, лактация. При тяжелых нарушениях сердечного ритма не рекомендуется использовать внутрисосудистое введение препарата.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, сердцебиение, тахикардия, гиперемия кожных покровов, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, кожные аллергические реакции, изменение массы тела, отеки, кровотечения. При внутриартериальном и внутривенном введении возможно снижение АД.

Особые указания. При парентеральном введении препарата возможна его передозировка, которая сопровождается чувством давления и жара в голове, артериальной гипотензией, рвотой в виде “кофейной гущи”, потерей сознания, арефлексией, клонико-тоническими судорогами. В этих случаях проводят общереанимационные мероприятия по восстановлению сердечно-сосудистой деятельности (в том числе нормализации артериального давления) и функции дыхания. При судорожном синдроме применяют диазепам.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антигипертензивные препараты	Усиление антигипертензивного действия
Антикоагулянты	Усиление действия антикоагулянтов; необходимо уменьшить дозу пентоксифиллина
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Усиление действия антитромботических средств, антагонистов витамина К
Гепарин	Усиление действия гепарина

Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия противодиабетических средств
Фибринолитические средства	Усиление действия фибринолитических средств

Тиклопидин (международное название — ticlopidine)

Фирменные названия: Tagren, Ticlid, Ticlopidine.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,25 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Антиагрегантные свойства тиклопидина связаны с его анти-АДФ избирательным действием. Препарат ингибирует I и II стадии агрегации тромбоцитов, индуцированные АДФ. Это отличает тиклопидин от ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует агрегацию тромбоцитов в ответ на действие ТхА₂. Препарат не влияет на тромбоцитарную ЦОГ и Тх-синтазу. Тиклопидин повышает деформируемость эритроцитов и, возможно, улучшает клеточный резерв глюкозы, улучшая таким образом реологические свойства крови.

Препарат быстро и достаточно полно (80 %) всасывается в ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 2 ч. Обратимо связывается с плазменными белками, в основном с сывороточным альбумином и липопротеинами. Препарат быстро метаболизируется, в моче обнаруживаются многочисленные метаболиты тиклопидина и только следы неизмененного препарата. Постоянный плазменный уровень препарата достигается после приема 0,25 г в сутки в течение 7-14 дней. Полное выведение препарата после достижения постоянного уровня происходит за 4-5 дней.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Профилактика тромбозов при ишемических нарушениях, вызванных атеросклеротическим процессом в сосудах головного мозга и нижних конечностей, реабилитационный период инфаркта миокарда и субарахноидального кровоизлияния, после гемотрансфузии; профилактика тромбообразования после шунтирования сосудов и при использовании искусственного кровообращения; профилактика ранней ретинопатии при сахарном диабете.

П р и м е н е н и е. Обычно суточная доза тиклопидина составляет 0,25-0,5 г (по 1-2 таблетке 1-2 раза в день), препарат принимают

во время или после еды. При необходимости доза может быть увеличена до 1,0 г в сутки; терапия такой дозой препарата проводится коротким курсом под контролем времени кровотечения.

Противопоказания. Геморрагические диатезы, заболевания, сопряженные с кровотечениями (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), геморрагические инсульты, период лечения высокими дозами гепарина, период беременности и лактации.

Побочные эффекты. Возможны боли в животе, диарея; редко наблюдаются повышение уровня трансаминаз, холестатическая желтуха, аллергические реакции в виде кожной сыпи, геморрагические явления, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Особенности применения. Первые три месяца лечения тиклопидином проводят под контролем состава периферической крови. Препарат отменяют за одну неделю до плановых операций.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Повышение ингибирующего влияния анти-тромботических средств, антагонистов витамина К на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Повышение риска кровотечений
Гепарин	Повышение ингибирующего влияния гепарина на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Повышение риска кровотечений
Дигоксин	Уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови на 15 %
НПВС	Повышение ингибирующего влияния НПВС на коллагениндуцируемую агрегацию тромбоцитов. Повышение риска кровотечений
Теofilлин	Снижение клиренса теofilлина
Фенитоин	Увеличение концентрации фенитоина в плазме крови
Циметидин	Блокируется микросомальное окисление. Снижение клиренса тиклопидина на 50 %

6.4. Антигеморрагические и гемостатические лекарственные средства

Лекарственные средства, предназначенные для профилактики (антигеморрагические) и остановки кровотечений (гемостатические) часто называют объединенным термином — **гемостатики**.

Независимо от терминологии следует четко представлять, что не все средства этой группы могут использоваться для остановки развившегося кровотечения. ЛС, используемые для профилактики кровотечений, имеют, как правило, отсроченный во времени эффект, что не позволяет использовать их для остановки кровотечений. Гемостатические средства подразделяют на резорбтивные, оказывающие свое действие после всасывания, и местные, действующие на кровоточащей поверхности. В то же время, быстрый и продолжительный эффект некоторых средств дает возможность назначать их как для профилактики, так и для остановки кровотечений.

Причин угрозы или развития кровотечений очень много. Нередко свертывание крови нарушается вследствие воспалительных и дегенеративных заболеваний печени, которые способствуют резкому подавлению синтеза протромбина и факторов VII, IX и X. Нарушение свертывания наступает также при недостаточности витамина К (жирорастворимого витамина, содержащегося в растительной пище и синтезируемого микрофлорой кишечника) в отсутствие каких бы то ни было поражений печени. Эндогенный дефицит витамина К наблюдается при угнетении всасывания жиров в кишечнике, в частности, при снижении желчеобразования, а также при приеме антибиотиков. В таких случаях при парентеральном введении витамина К содержание протромбина становится нормальным. Механизм действия витамина К остается спорным, но известно, что он необходим для нормального синтеза протромбина (фактор II) и факторов VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра).

Одна из причин кровотечений — наследственное заболевание гемофилия, обусловленное в большинстве случаев отсутствием фактора VIII (антигемофильный глобулин), является сцепленным с X-хромосомой рецессивным признаком (болеют мужчины; женщины являются носителями) — гемофилия А. В неко-

торых случаях гемофилии наблюдается дефицит фактора IX (гемофилия В). Клиническая картина, тип наследования, протромбиновый индекс, время свертывания крови при обеих формах одинаковы. Третья, еще более редкая форма гемофилии связана с недостаточностью фактора XI (плазменный предшественник тромбопластина) — гемофилия С. Клинические симптомы в этом случае те же, что и при первых двух формах, однако обычно они менее выражены. Гемофилия, связанная с дефицитом фактора XI, также наследуется по рецессивному признаку, но встречается как у мужчин, так и у женщин. Поскольку факторы IX и XI относительно стабильны и даже в консервированной крови в течение длительного времени сохраняют свою эффективность, гемофилию, связанную с отсутствием этих факторов, можно лечить переливанием консервированной плазмы или цельной крови. Напротив, фактор VIII нестойк, и поэтому один из способов лечения классической гемофилии — переливание свежей крови или плазмы. Медикаментозное лечение различных форм гемофилии представлено в данной главе при обсуждении индивидуальных препаратов.

Если определяется кровоточивость, то первым практическим действием врача должно быть определение числа тромбоцитов. Известно, что тромбоциты участвуют во многих звеньях процесса свертывания крови. Одна из основных причин нарушения (снижения) свертывания крови — тромбоцитопения, состояние при котором уменьшается содержание тромбоцитов в крови. Уменьшение числа тромбоцитов ниже 50 г/л сопровождается петехиальными капиллярными кровотечениями в органах, увеличением времени кровотечения. Аналогичные симптомы возникают при тромбопатиях (нарушение функции тромбоцитов), которые могут отмечаться при нормальном количестве тромбоцитов. Одна из тромбопатий, достаточно редкая патология — тромбастения (болезнь Гланцманна-Негели), передаваемая по аутосомно-доминантному или неполному рецессивному типу и поражающая лиц обоего пола; заболевание характеризуется выработкой функционально незрелых тромбоцитов, в которых отсутствуют крупномолекулярные гликопротеиды, аденилатциклаза и т.д.

Одна из нередких причин кровотечений (или угрозы развития кровотечения) — передозировка антикоагулянтов как прямого, так и непрямого действия, фибринолитических средств или

антиагрегантов. В этих случаях необходимо отменять средства, которые привели к нарушению свертывания крови и, в зависимости от клинической картины и лабораторных показателей, определять необходимость и интенсивность антигеморрагической или гемостатической терапии.

6.4.1. Препараты витамина К

Менадион (международное название — menadione)

Фирменное название: Vicasol.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,015 г; 1 % раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Викасол — название препарата, наиболее известное в странах СНГ. Викасол является синтетическим заменителем витамина К (витамин К₃). Как уже отмечалось, природные витамины К₁ и К₂ способствуют синтезу в печени протромбина, проконвертина, а также факторов IX и X. В результате биотрансформации викасол превращается в природные витамины К и таким образом повышает свертываемость крови. При применении препарата также отмечается увеличение синтеза АТФ, креатининфосфата и ряда ферментов. Для фармакокинетики препарата характерно медленное всасывание в кишечнике; действие наступает через 12-18 ч после приема внутрь.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Кровоточивость и геморрагические диатезы, обусловленные гипопротромбинемией. Для профилактики ранней геморрагической болезни новорожденных викасол назначают женщинам, принимающим во время беременности непрямые антикоагулянты, противотуберкулезные и противоэпилептические препараты. С профилактической целью назначают имеющим перинатальную патологию и кормящим женщинам для увеличения содержания витамина К в молоке. Перед хирургическими вмешательствами, которые могут сопровождаться паренхиматозными кровотечениями, викасол назначают за 2-3 дня до операции. При гемофилии и болезни Верльгофа препарат неэффективен.

П р и м е н е н и е. Суточная доза препарата составляет 0,015-0,03 г (внутри); внутримышечно высшая разовая доза — 0,015 г, суточная — 0,03 г. Детям до одного года назначают по 0,002-0,005 г

в сутки (для новорожденных доза не должна превышать 0,004 г); до двух лет — 0,006 г; 3-4 года — 0,008 г в сутки; 5-9 лет — 0,01 г в сутки; 10-14 лет — 0,015 г в сутки. Кратность назначения викасола — 2-3 раза в сутки; продолжительность лечения — 3-4 дня, затем следует перерыв, после которого курс лечения повторяют в течение 4 дней.

Противопоказания. Гиперкоагуляция, тромбоэмболия, гемолитическая болезнь новорожденных.

Побочные эффекты. Применение препарата может сопровождаться повышением свертываемости крови и в результате — тромбоэмболиями; возможно развитие гемолитической болезни новорожденных.

6.4.2. Активаторы образования тромбопластина и прокоагулянты, получаемые из донорской крови

Термином “тромбопластин” (иногда употребляют термин “тромбокиназа”) обозначают конечный продукт сложных взаимодействий многих плазменных факторов, а не какой-либо один определенный фермент. Тромбопластин определяют как фактор III свертывания крови, который катализирует переход протромбина в тромбин. В свою очередь тромбин активизирует процесс перехода фибриногена в фибрин (вещество нитевидной структуры), в результате чего кровь из жидкости превращается в студенистую массу. Как известно, именно этот процесс лежит в основе образования тромба. Очевидно, что применение активаторов образования тромбопластина, в частности этамзилата, катализирует этот процесс. В то же время использование активаторов тромбопластина для остановки кровотечений, вызванных гепарином, не будет эффективным, так как этамзилат не обладает гиперкоагулянтными свойствами. Для повышения свертываемости крови используют также природные прокоагулянты — фибриноген и тромбин, получаемые из донорской крови.

Этамзилат (международное название — etamsylate)

Фирменные названия: Dicynone, Aethamzilat, Aglumin.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г; 12,5 % раствор для инъекций в ампулах по 2 мл.

Фармакологические свойства. Оказывает активизирующее влияние на формирование тромбопластина, т.е. обладает выраженным гемостатическим эффектом. Не влияет на протромбиновое время, не обладает гиперкоагуляционными свойствами, не способствует образованию тромбов. Действие этамзилата начинается через 5-15 мин после внутривенного введения, максимальный эффект отмечается через 1-2 ч после введения. Продолжительность действия — 4-6 ч.

Показания к применению. Профилактика и лечение капиллярных кровотечений при оперативных вмешательствах на различных органах, а также при легочных и кишечных кровотечениях и геморрагических диатезах.

Применение. Назначают внутрь по 0,25-0,5 г 3-4 раза в сутки; внутримышечно или внутривенно — 0,125-0,25 г 3-4 раза в день. В случае необходимости разовая доза может быть увеличена: внутрь — до 0,75 г; парентерально — до 0,375 г. Детям назначают в дозе 0,01-0,015 г/кг в сутки; кратность назначения — 3 раза в сутки в равных дозах. Раствор для инъекций можно применять местно: стерильный тампон, пропитанный раствором этамзилата, накладывают на рану.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Возможны головная боль, головокружение, чувство тяжести в подложечной области, покраснение лица, снижение систолического АД, парестезии нижних конечностей.

Особенности указания. Препарат нельзя смешивать в одном шприце с другими средствами и использовать как единственное средство для лечения геморрагий, вызванных использованием антикоагулянтов.

Фибриноген (международное название — fibrinogenum)

Форма выпуска: сухое вещество во флаконах по 250 или 500 мл, содержащих соответственно по 1,0 г или 2,0 г коагулируемого белка.

Фармакологические свойства. Препарат получают из плазмы донорской крови. Переход фибриногена в фибрин, происходящий под влиянием тромбина, обеспечивает конечную стадию процесса свертывания крови — образование сгустка.

Показания к применению. Гипо- и афибриногенемия, кровотечения в хирургической и акушерско-гинекологической практике и другие кровотечения, связанные с пониженным содержанием фибриногена в крови.

Применение. При приготовлении раствора для внутривенного введения препарат должен раствориться в течение не более 10 мин (количество растворителя указано на этикетке). Температура растворителя должна быть +25 °С...35 °С; рН раствора — 6,5-7,4. Ввиду возможного наличия хлопьев в растворе, его введение осуществляют через специальную систему с фильтром; после фильтрации он не должен содержать хлопьев и других механических примесей. Раствор готовят ex tempore, он должен быть использован не позднее, чем через 1 ч после приготовления. Доза препарата может варьировать от 0,8 г до 8,0 г; средняя доза составляет 2,0-4,0 г.

Противопоказания. Предтромботические состояния, тромбоз различной этиологии, повышенная свертываемость крови, инфаркт миокарда.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Тромбин (международное название — thrombinum)

Форма выпуска: порошок во флаконах по 10 мл, содержащий не менее 125 ЕА*.

Фармакологические свойства. Тромбин — естественный компонент свертывающей системы крови, образуется из протромбина при ферментативной активации последнего тромбoplastином. Препарат получают из плазмы донорской крови.

Показания к применению. Остановка кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов (при черепно-мозговых операциях, оперативных вмешательствах на печени, почках, кровотечениях из костной полости, особенно при болезни Верльгофа, аплатической и гипопластической анемии).

Применение. Перед применением порошок растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида; рН полученного раствора — 6,2-7,2.

* ЕА тромбина соответствует количеству, которое способно свернуть при температуре +37 °С 1 мл свежей плазмы за 30 с или 1 мл 0,1 % раствора очищенного фибриногена за 15 с.

*Раствор тромбина используют **только местно** (внутримышечное или внутривенное введение недопустимо!) для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов (при операциях на печени, почках).*

Раствором тромбина пропитывают стерильную гемостатическую губку или марлевый тампон и накладывают на кровоточащую рану. Удалять тампон следует осторожно, чтобы не повредить образовавшиеся тромбы; гемостатическую губку можно оставить в ране, так как она в дальнейшем растворяется.

6.5. Ингибиторы фибринолиза

Фармакологические пути угнетения процесса фибринолиза могут заключаться в ингибировании плазмина или перехода пламиногена в плазмин. В результате применения ингибиторов фибринолиза уменьшается влияние протеолитического фермента плазмина на процесс отщепления от фибрина (путем гидролиза) растворимых пептидов, которые в дальнейшем расщепляются пептидазами. Как известно, плазмин действует также и на другие факторы свертывания крови — фибриноген (фактор I), факторы V, VIII, XII и протромбин, что обеспечивает ему не только тромболитическое, но и противосвертывающее действие.

Таким образом, в результате применения ингибиторов фибринолиза снижается активность плазмина или его уровень в плазме крови, что ведет к повышению свертываемости крови. Используют ингибиторы фибринолиза при кровотечениях, обусловленных гиперфибринолитическим нарушением гемостаза, а также для устранения осложнений при проведении тромболитической терапии.

Апротинин (международное название — aprotinin)

Фирменные названия: Antagosan, Gordox, Contrycal, Trasilol, Trascolan.

Ф о р м а в ы п у с к а: раствор для инъекций или инфузий, содержащий в 1 мл 10000 ЕИК*, 20000 ЕИК, 25000 ЕИК; сухое

* ЕИК — единица инактивации кининогенов.

вещество для инъекций или инфузий, 1 мл приготовленного раствора содержит 10000 ЕИК или 20000 ЕИК.

Фармакологические свойства. Поливалентный ингибитор протеаз крови; по структуре — полипептид, получаемый из легких крупного рогатого скота. Препарат образует обратимые стехиометрические ферментно-ингибиторные комплексы, что приводит к ингибированию важнейших протеаз крови (плазмин, трипсин, химотрипсин и калликреин). Апротинин не только подавляет протеолитическое влияние плазмина путем его ингибирования, но и блокирует активацию пламиногена аутогенными активаторами.

Период полураспада активного вещества — 0,5-2 ч. После введения в организм апротинин распределяется во внеклеточном пространстве (сопровождается быстрым снижением концентрации в плазме крови), кратковременно накапливается в печени. Выводится из организма почками в течение 48 ч, в основном в виде неактивных метаболитов и лишь 1,5 % от введенной дозы в неизменном виде. Распад молекулы вещества до неактивных частиц происходит за счет лизосомальной активности в почках.

Показания к применению. Первичные гиперфибринолитические кровотечения и коагулопатии, характеризующиеся вторичным гиперфибринолизом.

Применение. Для терапевтических целей начальная доза препарата составляет 500000 ЕИК внутривенно медленно (не более 5 мл/мин), затем внутривенно капельно по 50000 ЕИК в час. При улучшении клинического течения и показателей свертывания крови дозу постепенно уменьшают до 300000 ЕИК. При кровотечениях и кровоизлияниях, обусловленных гиперфибринолизом, препарат вводят внутривенно капельно в дозе 100000-200000 ЕИК (при необходимости — до 500000 ЕИК). При коагулопатиях в сочетании с вторичным гиперфибринолизом препарат назначают в дозе 1000000 ЕИК и более. При хирургических операциях с целью профилактики кровотечений препарат вводят до, во время и после операции в дозе 200000-400000 ЕИК внутривенно струйно (медленно) или капельно; затем в течение двух дней по 100000 ЕИК. В акушерской практике начальная доза составляет 1000000 ЕИК, затем — по 200000 ЕИК каждый час до остановки кровотечения. При нарушении гемостаза у детей — 20000 ЕИК/кг в сутки. При постоянной местной кровоточивости

возможно местное применение препарата в виде аппликаций марлей, пропитанной раствором в количестве, соответствующем 100000 ЕИК. Широкий ингибиторный спектр препарата позволяет использовать его как профилактическое и терапевтическое средство при нарушениях других ферментных систем (для профилактики послеоперационного панкреатита и др.).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, первый и третий триместры беременности, ДВС-синдром (за исключением фазы гипокоагуляции).

Побочные эффекты. Возможны резкое снижение АД и увеличение ЧСС; при быстром введении — тошнота и рвота. Длительное использование препарата может способствовать развитию тромбофлебита в месте инъекции. Редко могут наблюдаться аллергические реакции, бронхоспазм, боли в мышцах, психотические реакции, галлюцинации.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Фармацевтическая несовместимость в одном шприце с другими препаратами!	
Гепарин	Добавление апротинина к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свертывания цельной крови
Стрептокиназа	Апротинин (в зависимости от дозы) ингибирует действие стрептокиназы
Урокиназа	Апротинин (в зависимости от дозы) ингибирует действие урокиназы

Аминокапроновая кислота (международное название — aminocaproic acid)

Форма выпуска: 5 % раствор для инфузий во флаконах по 100 мл.

Фармакологические свойства. Аминокапроновая кислота относится к ингибиторам перехода плазминогена в плазмин, так как он оказывает угнетающее действие на тканевые фибринокиназы, непосредственно превращающие плазминоген в плазмин. Препарат также частично угнетает плазмин (ингибитор протеаз).

Показания к применению. Кровотечения при хирургических операциях и различных патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови и тканей вследствие операций на легких, поджелудочной, предстательной и щитовидной железах, заболевания печени, острый панкреатит, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Применение. Назначают препарат внутрь из расчета 0,1 г/кг каждые 4 ч; суточная доза — 10,0-15,0 г. В острых случаях вводят внутривенно капельно (до 100 мл раствора), при необходимости вливание повторяют с промежутками 4 ч.

Противопоказания. Склонность к тромбозам и эмболиям, нарушение функции почек, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Головокружение, тошнота, диарея.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антитромботические средства	Снижение действия аминокaproновой кислоты

Аминометилбензойная кислота (международное название — aminomethylbenzoic acid)

Фирменные названия: Gumbix, Pamba.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г; 1 % раствор для инъекций в ампулах по 5 мл.

Фармакологические свойства. Ингибирует активаторы пламиногена, что приводит к ингибированию процесса фибринолиза. При внутримышечном введении максимум концентрации достигается через 30-60 мин; в течение 24 ч 50-60 % препарата экскретируется в неизменном виде.

Показания к применению. Используют аминометилбензойную кислоту как гемостатическое средство при индуцированном фибринолизе различного генеза (в том числе лекарственном); для профилактики и лечения интра- и послеоперационных кровотечений в хирургии и гинекологии, для остановки послеродовых кровотечений, гиперменорее. Эффек-

тивен препарат при кровотечениях, связанных с лейкемией, циррозом печени, при кровотечениях из желудка, поджелудочной железы, простаты, вызванных метастатическим процессом. Используют также аминотетрациклин в качестве антидота при терапии фибринолитическими средствами.

Применение. Назначают препарат по 0,1-0,2 г 3 раза в сутки (после еды); раствор для инъекций вводят внутримышечно по 0,05 г (5 мл) 1-3 раза в день, при необходимости 4 раза в сутки. Возможно внутривенное введение препарата.

Противопоказания. Кровоизлияние в стекловидное тело, выраженное нарушение функции почек, первый триместр беременности, склонность к гиперкоагуляции.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, головокружение. Непосредственно после введения могут наблюдаться колебания АД и ЧСС. В месте инъекции возможно развитие тромбоза.

Особые указания. При применении препарата необходим тщательный контроль за показателями процесса свертывания крови.

Транексамовая кислота (международное название — tranexamic acid)

Фирменные названия: Transamcha, Суклокарпон, Ехасул.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; капсулы по 0,25 г; гранулы по 0,5 г; сироп по 0,05 г в 1 мл; раствор для инъекций по 0,25 г в 5 мл; 5 % и 10 % раствор для инъекций в ампулах по 2,5 г; 5 и 10 мл; 10 % раствор для перорального применения.

Фармакологические свойства. Оказывает выраженное ингибирующее действие на процесс активации плазминогена и переход его в плазмин. Транексамовая кислота также подавляет образование кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях (противоаллергическое и противовоспалительное действие). Антифибринолитическая активность транексамовой кислоты в отношении фибринолиза, индуцированного урокиназой или тканевыми активаторами, приблизительно в 10 раз выше, чем у аминокaproновой кислоты (при сравнении эквивалентных доз).

Показания к применению. Профузные маточные, носовые кровотечения, местный фибринолиз или генерализованный вследствие опухоли простаты, поджелудочной железы или после проведения тромболитической терапии.

Применение. При генерализованном фибринолизе каждые 6-8 ч вводят внутривенно в дозе 0,015 г/кг; введение осуществляют на изотоническом растворе хлорида натрия или глюкозы со скоростью 1 мл/мин. При местном фибринолизе — в дозе 0,25-0,5 г внутривенно медленно со скоростью 1 мл/мин или внутрь по 1,0-1,5 г 2-3 раза в сутки. При простатэктомии или операциях на мочевом пузыре вводят внутривенно во время операции 1,0 г; затем по 1,0 г каждые 8 ч в течение 3 дней, после чего переходят на прием внутрь по 1,0 г 2-3 раза в сутки до исчезновения макрогематурии. При профузном маточном кровотечении — внутрь по 1,0-1,5 г 3-4 раза в сутки в течение 3-4 суток. Препарат также используют для остановки носовых кровотечений, перед экстракцией зуба у больных с коагулопатиями, при наследственном ангионевротическом отеке. В случае нарушения выделительной функции почек, необходима коррекция режима дозирования: при концентрации креатинина в крови 120-250 мкмоль/л назначают внутрь 0,015 г/кг 2 раза в сутки, внутривенно — 0,01 г/кг 2 раза в сутки; при концентрации 250-500 мкмоль/л — внутрь и внутривенно по 0,015 г/кг 1 раз в сутки; при концентрации более 500 мкмоль/л — внутрь 0,0075 г/кг, внутривенно — 0,005 г/кг, кратность введения в обоих случаях 1 раз в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату; соблюдают осторожность при угрозе развития тромбозов.

Побочные эффекты. Возможны кожная сыпь, зуд, снижение аппетита, тошнота, диарея, изжога, сонливость, нарушение цветового зрения.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антибиотики	Фармацевтическая несовместимость
Диазепам	Фармацевтическая несовместимость
Дипиридамол	Фармацевтическая несовместимость
Кровь и родственные препараты	Раствор транексамовой кислоты нельзя добавлять к препаратам крови

Норэпинефрин	Фармацевтическая несовместимость
Урокиназа	Фармацевтическая несовместимость

6.6. Антагонист (антидот) гепарина

Протамина сульфат (международное название — protamine sulfate)

Фирменное название: Protamine sulfate.

Ф о р м а в ы п у с к а: 1 % раствор для инъекций в ампулах по 5 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат, получаемый из спермы различных видов рыб, содержит аминокислоты (аргинин, пролин, серин, аланин и др.). Аргинин, входящий в состав протамина сульфата, образует с гепарином комплекс, в результате чего последний утрачивает свою антикоагулянтную активность. После внутривенного введения действие препарата развивается практически мгновенно. Биологическая активность протамина сульфата — 0,001 г препарата способна нейтрализовать 100 ЕД гепарина.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Некоторые виды геморрагий, связанных с гепариноподобными нарушениями свертывания крови, необходимость нейтрализовать действие избыточного экзогенного гепарина (при его передозировке, после операций с применением экстракорпорального кровообращения и др.).

П р и м е н е н и е. Струйно вводят медленно со скоростью 1 мл 1 % раствора за 2 мин. Если препарат вводят не позже чем через 15 мин после введения гепарина, то для нейтрализации 100 ЕД последнего требуется 0,1-0,12 мл 1 % раствора протамина сульфата. При больших промежутках между введениями доза протамина может быть уменьшена. В случае необходимости инъекции протамина повторяют с промежутками 15-30 мин; общая доза обычно составляет 0,05 г. Максимальный курс лечения — 3 дня.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Выраженная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Аллергические реакции по типу крапивницы. Слишком быстрое введение препарата может вызвать снижение АД и брадикардию, что сопровождается чувством теплоты и покраснением кожи, чувством нехватки воздуха.

О с о б ы е у к а з а н и я. В редких случаях идиопатической и врожденной гипергепаринемии при введении препарата может наблюдаться “парадоксальный” эффект — усиление кровоточивости. Введение препарата необходимо осуществлять под контролем свертываемости крови.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
Гепарин	Антагонизм
Пенициллины	Фармацевтическая несовместимость
Цефалоспорины	Фармацевтическая несовместимость

6.7. Лекарственные средства, применяемые при гемофилии

Гемате П (международное название — hемate P)

Ф о р м а в ы п у с к а: сухое вещество в ампулах по 10 мл, 20 мл и 40 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат содержит фактор VIII свертывания крови и фактор Виллибранда соответственно в соотношениях 250 МЕ/550 МЕ (ампулы по 10 мл), 500 МЕ/1100 МЕ (ампулы по 20 мл) и 1000 МЕ/2200 МЕ (ампулы по 40 мл).

Антигемофильный глобулин, восполняет дефицит фактора свертывания VIII, временно компенсирует коагуляционный дефект у больных с гемофилией А. Включается в процессы свертывания крови, способствует переходу протромбина в тромбин и образованию фибринового сгустка. Сразу после введения повышает коагуляционный потенциал крови.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после внутривенного введения — от 10 мин до 2 ч. Период полувыведения — 8,4-19,3 ч. Активность фактора свертывания VIII снижается постепенно — на 15 % в течение 12 ч. При гипертермии период полувыведения может уменьшаться.

Показания к применению. Гемофилия А, болезнь Виллебранда (лечение и профилактика кровотечений, в том числе во время хирургических вмешательств), приобретенный дефицит фактора VIII, заболевания, сопровождающиеся образованием антител к фактору VIII.

Применение. Вводят препарат внутривенно. Криопреципитат применяют с учетом совместимости по АВ0-группам крови. Дозу препарата определяют по степени выраженности недостаточности фактора VIII, а также по локализации и выраженности кровотечения. При введении 1 МЕ (фактора VIII) на килограмм массы тела следует ожидать повышения активности фактора VIII на 1 % нормы. Препарат растворяют в прилагаемом растворителе и сразу же вводят внутривенно медленно.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату; нет клинического опыта применения препарата у беременных и кормящих женщин.

Побочные эффекты. В редких случаях после введения наблюдается повышение температуры тела и аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока), тошнота, рвота, головная боль, преходящая парестезия слизистой оболочки рта.

События указания. Необходимо осуществлять контроль ЧСС до и во время терапии: при значительном повышении ЧСС замедляют скорость инфузии. Во время и после окончания курса терапии необходимо контролировать содержание фактора VIII в крови.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Даназол	Повышение активности фактора VIII

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Для профилактики тромбозов используется следующая суточная доза ацетилсалициловой кислоты:

- а) 50 мг;
- б) 100-330 мг;
- в) 500-750 мг;
- г) 1000-1500 мг;
- д) 1500-2000 мг.

2. При передозировке гепарина используют:

- а) викасол;
- б) кальция хлорид;
- в) протамина сульфат;
- г) аминокaproновую кислоту;
- д) аскорбиновую кислоту.

3. При передозировке антикоагулянтов непрямого действия и возникновении кровотечений используют:

- а) протамина сульфат;
- б) викасол;
- в) гемостатическую губку;
- г) фибриноген;
- д) все перечисленное выше.

4. В клинике эффективность и безопасность применения антикоагулянтов непрямого действия контролируют с учетом:

- а) протромбинового индекса;
- б) количества тромбоцитов;
- в) времени рекальцификации плазмы;
- г) времени свертывания;
- д) всего перечисленного выше.

5. Больной К. 46 лет (диагноз: рецидивирующий тромбоз поверхностных вен нижних конечностей) в течение 3 мес. принимает неодикумарин по 0,3 г 2 раза в день.

1. Возникновения каких побочных эффектов следует ожидать при частом, одновременном применении ацетилсалициловой кислоты в качестве анальгетика для купирования головной боли:
- а) кровотечений;

- б) аллергических реакций;
 - в) гепатотоксичности;
 - г) нефротоксичности;
 - д) нейротоксичности?
- Б. Какой препарат для купирования головной боли в данном случае будет препаратом выбора:
- а) кеторолак;
 - б) парацетамол;
 - в) кофеин;
 - г) папазол;
 - д) пираретам?

Глава 7

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН); приобрести навыки анализа и представления информации о препаратах, применяющихся для лечения ХСН с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Хроническая сердечная недостаточность является одной из главных проблем современной кардиологии, что определяется широким ее распространением, неуклонным ростом заболеваемости и неблагоприятным прогнозом.

7.1. Патофизиология и современные взгляды на фармакотерапию хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность является терминальной стадией различных заболеваний сердца и характеризуется истощением резервных возможностей миокарда и системных

компенсаторных механизмов. Прогноз больных с ХСН по-прежнему остается одним из самых удручающих. Ежегодная смертность от ХСН возросла с 1970 года более чем в 4 раза; заболеваемость в течение 30 лет жизни прогрессивно возрастает в популяции с 1 % в возрастной группе 50-59 лет до 10 % в группе 80-89 лет. Данные Фрамингемского исследования (1993) свидетельствуют, что 5-летняя смертность больных с ХСН (с учетом начальных стадий) во всей популяции остается недопустимо высокой и составляет 65 % для мужчин и 47 % для женщин. Среди больных с тяжелой ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50 % для одного года, 2-летняя составляет 50-70 %, а 3-летняя превышает 70 %. По тяжести прогноза ХСН III-IV функционального класса не уступает раку легкого IIIb стадии. В последнее десятилетие отмечена тенденция к снижению смертности и улучшению выживаемости больных с ХСН, что объясняют внедрением в практику лечения новых групп ЛС — ИАПФ и β -адреноблокаторов.

Подходы к фармакотерапии ХСН во многом определялись представлениями о патогенезе этого клинического синдрома. За последние 50 лет XX столетия были разработаны три основные концепции патогенеза ХСН: кардиоренальная, кардиоциркуляторная и нейрогормональная. Основные представления кардиоренальной модели были сформулированы в 40-60-е гг. Считали, что главной причиной ХСН является формирование отечного синдрома. Развитие этого синдрома объяснялось двумя гипотезами. Согласно первой развитию отеков способствует неспособность сердца перекачивать кровь в артерии, что сопровождается уменьшением почечного кровотока и приводит к снижению выделения натрия и воды. Суть второй гипотезы заключалась в том, что формирование отечного синдрома происходит из-за неспособности сердца перекачивать кровь из периферических вен, а это повышает уровень венозного давления, ухудшает венозный возврат крови от почек, почечную микроциркуляцию и функцию почек. Кардиоренальная модель патогенеза ХСН успешно обосновывала применение для ее лечения СГ и мочегонных средств.

Кардиоциркуляторная модель ХСН являлась ведущей в 60-80-е гг. XX ст. и предполагала наличие гемодинамических нарушений. Считалось, что снижение сократительной способности

миокарда приводит к стойкой констрикции периферических артерий и вен с последующим повышением пред- и постнагрузки, дальнейшим ухудшением функции сердца с развитием его гипертрофии и дилатации, а также уменьшением периферического кровотока в различных органах и тканях. Усугубление почечного кровотока ведет к формированию отечного синдрома. Представление о том, что нарушения гемодинамики лежат в основе развития ХСН, обосновывало появление и широкое применение в клинической практике периферических вазодилататоров и негликозидных инотропных средств.

Взгляды на патогенез ХСН претерпели существенные изменения в 80-90-е гг. XX ст., что определило значительное переосмысление тактики фармакотерапии при ХСН. Нейрогормональная модель позволила преодолеть противоречия и недостатки предыдущих концепций патогенеза. Представление о гиперактивации различных звеньев нейрогормональной системы в условиях ХСН является основным в данной модели. Считают, что наиболее важные из них — САС и РАС, а также система предсердного натрийуретического фактора.

Активация САС и РАС при ХСН носит компенсаторный характер и направлена на поддержание адекватного кровотока жизненно важных органов (в первую очередь мозга). Активация этих систем проявляется в следующем: повышение ЧСС и сократимости миокарда — для обеспечения насосной функции сердца; вазоконстрикция артериол — для поддержания АД в условиях сниженного сердечного выброса; веноконстрикция — для обеспечения венозного возврата и повышения давления наполнения сердца и СВ через механизм Франка-Старлинга. Однако при ХСН в условиях длительной активации САС и РАС происходит ряд изменений, нивелирующих положительные моменты активации этих систем. Понимание этого привело к переосмыслению подходов к лечению ХСН.

В свете исследований последних лет складывается представление о том, что важным механизмом прогрессирования ХСН любой этиологии является хроническое вялотекущее воспаление миокарда как следствие активации иммунной системы, которое способствует усугублению характерных для сердечной недостаточности морфофункциональных изменений. Так, известен факт появления в крови больных ХСН различных маркеров воспали-

ния, таких как С-реактивный белок, провоспалительных цитокинов, прежде всего туморнекротического фактора- α (TNF- α), а также интерлейкинов (IL) 1, 6 и 8. Продукция цитокинов существенно увеличивается на клинически развернутой стадии ХСН. Установлено, что уровень TNF- α в плазме крови пациентов с ХСН прямо коррелирует с ФК (от II до IV). Следствиями активации TNF- α является оксидативный стресс (свободнорадикальное повреждение) миокарда, скелетных мышц и форменных элементов крови (в первую очередь лимфоцитов), активизация фетальной (свойственной эмбриональному периоду) программы белкового синтеза в миокарде, нарушение сопряжения β -адренорецепторов с аденилатциклазой (отрицательный инотропный эффект), активация металлопротеаз, стимуляция синтеза других цитокинов. Оксидативный стресс является мощным индуктором апоптоза кардиомиоцитов, активация которого рассматривается как патофизиологический маркер необратимости (или, по крайней мере, малообратимости) процесса ремоделирования сердца при ХСН. Имеются данные, что цитокины, в первую очередь TNF- α , способствуют повышению уровня конечных метаболитов NO — нитритов и нитратов, который прямо пропорционален степени тяжести ХСН. Причины этого явления не до конца ясны, но предположительно оно объясняется активацией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в кардиомиоцитах под воздействием циркулирующих в крови цитокинов. Продуцируемый iNOS избыток NO, с одной стороны, может служить компенсаторным фактором и способствовать поддержанию тканевой перфузии, а с другой стороны, ухудшать функцию эндотелия, подавлять продукцию эндотелиального NO и прямо угнетать сократительную функцию миокарда. Следует отметить, что некоторые ЛС, такие как пентоксифиллин, амиодарон и амлодипин, способны угнетать образование мононуклеарами TNF- α . В связи с этим поиск антицитотоксических свойств у ЛС, используемых для лечения ХСН, является актуальным.

В результате длительной активации САС сердце в значительной мере теряет возможность адекватно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины. Одна из причин этого — при ХСН и длительной активации САС происходит значительное уменьшение плотности и аффинности β_1 -адренорецепторов, в то время как плотность β_2 -адренорецепторов остается практически неиз-

менной. Также происходит повышение концентрации блокирующих G-протеинов и усиление процессов β -рецепторного фосфорилирования. Эти изменения приводят к нарушению сократительной функции сердца при ХСН в ответ на β -рецепторную стимуляцию. Кроме этого, отмечается избыточная гибель кардиомиоцитов (за счет их некроза и апоптоза); провоцирование ишемии миокарда (независимо от состояния коронарного русла) и нарушения сердечного ритма. Из экстракардиальных эффектов гиперактивации САС необходимо отметить стимуляцию секреции ренина ЮГА почек. Этот эффект приводит к повышению активности РАС и обеспечивает развитие отечного синдрома, а также других негативных моментов, которые во многом определяют течение и исход ХСН.

Активация РАС проявляется тем, что в ответ на высвобождение ренина ЮГА почек происходит преобразование ангиотензиногена в АТ₁, который при участии АПФ конвертируется в один из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов АТ II. Эффекты АТ II не ограничиваются вазоконстрикцией. Эффекты, реализующиеся посредством стимуляции АТ специфических АТ₁-R (локализованных в различных органах), в конечном итоге, ведут к прогрессированию ХСН. Наиболее значимые из этих эффектов:

- ❖ вазоконстрикция сосудов;
- ❖ синтез эндотелиоцитами проагрегантов и вазоконстрикторов;
- ❖ положительное инотропное и хронотропное действие;
- ❖ гипертрофия кардиомиоцитов;
- ❖ фиброз стромы;
- ❖ стимуляция апоптоза;
- ❖ стимуляция синтеза и высвобождения надпочечниками альдостерона (за счет этого происходит реабсорбция натрия и воды в канальцах почек) и катехоламинов;
- ❖ пролиферация мезангия;
- ❖ калийурез;
- ❖ усиление чувства жажды;
- ❖ стимуляция секреции антидиуретического гормона и кортикотропина;
- ❖ повышение активности САС.

Как видно, состояния активности САС и РАС во многом взаимосвязаны. Чрезмерная активация САС и РАС определяет

развитие отечного синдрома (за счет задержки натрия и воды), а также способствует ухудшению существующих гемодинамических нарушений (за счет дополнительной вазоконстрикции артерий и вен). Возрастание пред- и постнагрузки, а также спазм коронарных артерий провоцируют ишемию миокарда. Увеличение содержания НА и АП II (наряду с TNF- α) инициируют некроз и апоптоз кардиомиоцитов, а это ведет к ремоделированию сердца и усугублению течения ХСН.

Таким образом, нейрогормональная модель ХСН может служить базисом для обоснования использования ЛС, способных модулировать активность различных гуморальных систем, вовлеченных в патогенез данного состояния. Современная позиция по отношению к фармакотерапии ХСН определяет препаратами первого ряда ИАПФ, второго — диуретики и третьего — сердечные гликозиды (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Роль препаратов разных групп в улучшении клинического течения ХСН и увеличении продолжительности жизни больных

7.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности

В 1991 году началась “новая эра” в лечении ХСН, когда ИАПФ назвали “краеугольным камнем в лечении хронической сердечной недостаточности”. Несколько позже в арсенал ЛС, используемых для фармакотерапии ХСН, наряду с ИАПФ вошли β -адреноблокаторы, а также блокаторы АТ1-Р. На сегодняшний день представители этих групп ЛС, демонстрирующих отрицательное инотропное действие, все более активно используются в клинической практике лечения ХСН. Накопленный опыт свидетельствует, что включение этих ЛС в традиционную терапию ХСН не только достоверно снижает риск смерти, но также значительно уменьшает риск развития сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или необходимость госпитализации по поводу ХСН. На первый взгляд, это может показаться парадоксальным, но клинический опыт достоверен.

Ингибиторы АПФ снижают чрезмерную активность РАС за счет уменьшения образования АП. Для лечения ХСН имеют значение следующие фармакологические эффекты, обусловленные применением ИАПФ:

- ❖ снижение пред- и постнагрузки сердца за счет расширения периферических сосудов;
- ❖ снижение АД и ЧСС;
- ❖ уменьшение дилатации камер сердца, регресс гипертрофии миокарда, т.е. процесс ремоделирования сердца;
- ❖ увеличение сократительной способности миокарда и СВ, улучшение диастолического наполнения желудочков;
- ❖ диуретическое и нефропротекторное действие; устранение и предотвращение электролитного дисбаланса, антиаритмическое действие;
- ❖ улучшение функции эндотелия и антиишемический эффект.

Воздействуя на различные участки патогенетической цепи сердечной недостаточности, ИАПФ препятствуют прогрессированию заболевания, продлевают период до возникновения декомпенсации, обеспечивают снижение смертности, вызванной прогрессированием ХСН, а также повышают качество жизни больных. Дозовый режим ИАПФ представлен в табл. 7.1.

Таблица 7.1

Дозовый режим ИАПФ при лечении ХСН

Препарат	Дозы (мг) и кратность приема препарата в сутки	
	начальная	целевая
Эналаприл	2,5 × 1-2 раза	10 × 2 раза
Каптоприл	6,25 × 2-3 раза	25-50 × 3 раза
Лизиноприл	2,5 × 1 раз	20-30 × 1 раз
Рамиприл	1,25 × 1-2 раза	5 × 2 раза
Фозиноприл	5 × 1 раз	40 × 1 раз
Периндоприл	2 × 1 раз	8 × 1 раз
Трандолаприл	1 × 1 раз	4 × 1 раз

Дозовый режим антагонистов рецепторов ангиотензина II при лечении ХСН представлен в табл. 7.2.

Таблица 7.2

Дозовый режим антагонистов рецепторов ангиотензина II при лечении ХСН

Препарат	Терапевтическая доза, мг/сут
Лозартан	50-100
Валсартан	160-320
Кандесартан	16-32
Ирбесартан	150-300
Телмисартан	40-80
Эпросартан	400-800

7.3. Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности

Важное место в фармакотерапии ХСН занимают диуретические средства. Клинический эффект диуретиков основан на их способности уменьшать объем циркулирующей жидкости. В основе

этого эффекта лежит усиление выведения почками солей и вторично — воды. Механизм салуретического эффекта связан с угнетением реабсорбции ионов на разных уровнях канальца нефрона. Салуретический эффект возникает (при использовании большинства салуретиков) за счет подавления функции котранспортной системы на апикальной мембране. В результате уменьшения реабсорбции ионов (особенно Na^+) усиливается их выведение, а с ними выводится эквивалентное количество воды, т.е. возникают салуретический и мочегонный эффекты (подробно см. в гл. 2).

Использовать диуретики в качестве монотерапии для лечения ХСН (даже умеренных стадий) не следует, так как в этом случае они могут усиливать активацию нейрогормональных систем. Диуретики необходимо назначать только совместно с ИАПФ и/или β -адреноблокаторами при ХСН с признаками отечного синдрома или для профилактики задержки жидкости. Особое место в этой группе занимает спиронолактон, так как является антагонистом альдостерона. Этот препарат позволяет минимизировать неблагоприятный эффект альдостерона, “ускользающего” от влияния ИАПФ, и оказывает прямое действие на сердце, уменьшая развитие желудочкового ремоделирования. Результаты многоцентрового исследования RALES (1998) показали, что его применение при умеренной и тяжелой ХСН приводит к снижению смертности и частоты госпитализации. В настоящее время рекомендовано включение спиронолактона в схему лечения больных с III и IV ФК по NYHA. Препарат обычно назначают в дозе 0,0125-0,075 г в сутки.

Дозовый режим салуретических диуретиков представлен в табл. 7.3.

Таблица 7.3

Дозовый режим салуретических диуретиков при лечении ХСН

Препарат	Суточная доза препарата, г	
	начальная	максимальная
Фуросемид	0,02-0,04	0,5
Этакриновая кислота	0,025-0,05	0,4
Гидрохлортиазид	0,025	0,1

Препарат	Суточная доза препарата, г			
	начальная		максимальная	
Хлорталидон	0,025		0,2	
	+ ИАПФ	- ИАПФ	+ ИАПФ	- ИАПФ
Спиронолактон	0,0125	0,025	0,05	0,2
Триамтерен	0,025	0,05	0,1	0,2
Амилорид	0,0025	0,005	0,02	0,04

7.4. Гликозидные кардиотонические лекарственные средства в лечении хронической сердечной недостаточности

Получают сердечные гликозиды главным образом из наперстянки, строфанта или морского лука. Применение морского лука в медицинских целях было известно еще в 1600 году до н.э.; первые сведения о наперстянке относятся к 1542 году н.э., когда Fuchsius назвал его *Digitalis purpurea*. В 1785 году William Withering опубликовал свой труд, в котором описал лечебные и токсические свойства растения; более 100 лет после этого дигиталис считали мочегонным средством. Лишь в начале XX века Mackenzie и независимо от него Cushey обнаружили действие наперстянки на миокард. В 1938 году Gold стандартизовал препарат дигитоксин. С тех пор препараты дигиталиса считались основными для лечения застойной сердечной недостаточности. В настоящее время известно около 350 сердечных гликозидов, содержащихся в различных растениях. Создано достаточное количество лекарственных препаратов с использованием сердечных гликозидов природного и полусинтетического происхождения. В то же время в практической медицине используются, как правило, не более двух препаратов сердечных гликозидов. Это связано с тем, что применение каждого препарата имеет свои особенности и требует опыта. Поэтому каждый случай назначения сердечного гликозида можно расценивать как “клинический эксперимент”.

Значение сердечных гликозидов стали переосмысливать в последнее время, когда появились новые взгляды на процесс

развития ХСН, которые учитывали значимость нейрогормональных механизмов, вовлеченных в этот патологический процесс. Переосмыслению роли сердечных гликозидов послужило также то обстоятельство, что лечение больных с ХСН средствами, оказывающими положительное инотропное действие (ингибиторы ФДЭ, β_1 -адреномиметики) способствовало повышению смертности, и особенно увеличению частоты внезапной смерти. Потребовалось 5 лет, чтобы исследование DIG (1997) в какой-то степени “реабилитировало” применение дигоксина. Это и ряд других исследований (PROVED, RADIANCE) показали эффективность и безопасность длительной терапии дигоксином (0,00025–0,0005 г в сутки), однако данный препарат не оказывал влияния на увеличение продолжительности жизни пациентов. Сердечные гликозиды не назначаются при правожелудочковой недостаточности, диастолической дисфункции ЛЖ (ФВ — более 45 %).

В то время, когда сердечные гликозиды были, по сути, единственными препаратами для лечения СН, тактика их применения заключалась в достижении высоких дозировок и концентраций препарата в плазме крови. При этом рекомендовалось “дигитализировать” пациентов, пытаясь достичь максимального инотропного эффекта. Это приводило к увеличению риска развития побочных действий, самым серьезным из которых были опасные для жизни желудочковые нарушения ритма.

С тех пор, когда в комплексной терапии больных ХСН основными средствами лечения стали ИАПФ, мочегонные и β -адреноблокаторы, необходимость достижения максимального инотропного эффекта отошла на второй план. Основным сегодня считается безопасность и снижение риска гликозидной интоксикации при их применении. Можно сказать, что насыщение больного гликозидами или “дигитализация” (особенно быстрый и умеренный темп) остались в прошлом. В настоящее время синонимом понятия “сердечные гликозиды” является “дигоксин”, именно этот препарат является эталонным; рекомендуемый дозовый режим — 0,00025–0,0005 г в сутки. Следует помнить, что максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается к 8–10-му дню непрерывной терапии. Результаты исследования DIG (1997) показали, что при дозовом режиме 0,00025 г в сутки смертность больных была ниже среднего показателя.

Каждый гликозид представляет собой соединение агликона (генина) с сахаром. Фармакологическая активность сердечных

гликозидов связана с агликоном; растворимость агликона в воде, способность проникать в клетки, сила действия обусловлены сахарной частью молекулы. Важно отметить, что фармакодинамические свойства сердечных гликозидов в целом одинаковы (хотя их выраженность варьирует). Существенные же различия в фармакокинетике этих веществ лежат в основе особенностей их клинического применения.

Сердечные гликозиды оказывают положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие на сердце, что обеспечивает увеличение УО и МОС. Влияние на возбудимость и проводимость миокарда не существенно для главного эффекта сердечных гликозидов — увеличения ударного и минутного объема сердца.

Сущность положительного инотропного действия сердечных гликозидов заключается в том, что они увеличивают напряжение, развиваемое сердечной мышцей, а также скорость его развития. Механизм такого действия сердечных гликозидов обусловлен прямым действием на кардиомиоциты, приводящим к увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Сердечные гликозиды оказывают ингибирующее действие на Na^+ - K^+ -АТФазу, ингибируя таким образом натрий-калиевый насос. Вследствие этого увеличивается внутриклеточная концентрация Na^+ и уменьшается градиент концентраций внутри- и внеклеточного Na^+ . За счет этого активизируется процесс Na^+ - Ca^{2+} обмена: внеклеточный кальций обменивается на внутриклеточные ионы натрия, т.е. внутриклеточное содержание кальция увеличивается. Поступающие в кардиомиоциты ионы кальция накапливаются в саркоплазматическом ретикулуме. Сердечные гликозиды также способны фиксироваться на субстрате Ca^{2+} -каналов цистерн саркоплазматического ретикулума, повышая их чувствительность (сенситилизируя) к ионам кальция, поступающим через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы сарколеммы. В результате Ca^{2+} -каналы саркоплазматического ретикулума чаще открываются, кальций выходит в саркоплазму и создается концентрация ионов кальция, обеспечивающая инактивацию тропонина С. Таким образом, активизируется взаимодействие актина с миозином и сокращение кардиомиоцитов. В целом механизм положительного инотропного действия сердечных гликозидов можно представить в виде схемы (рис. 7.2).

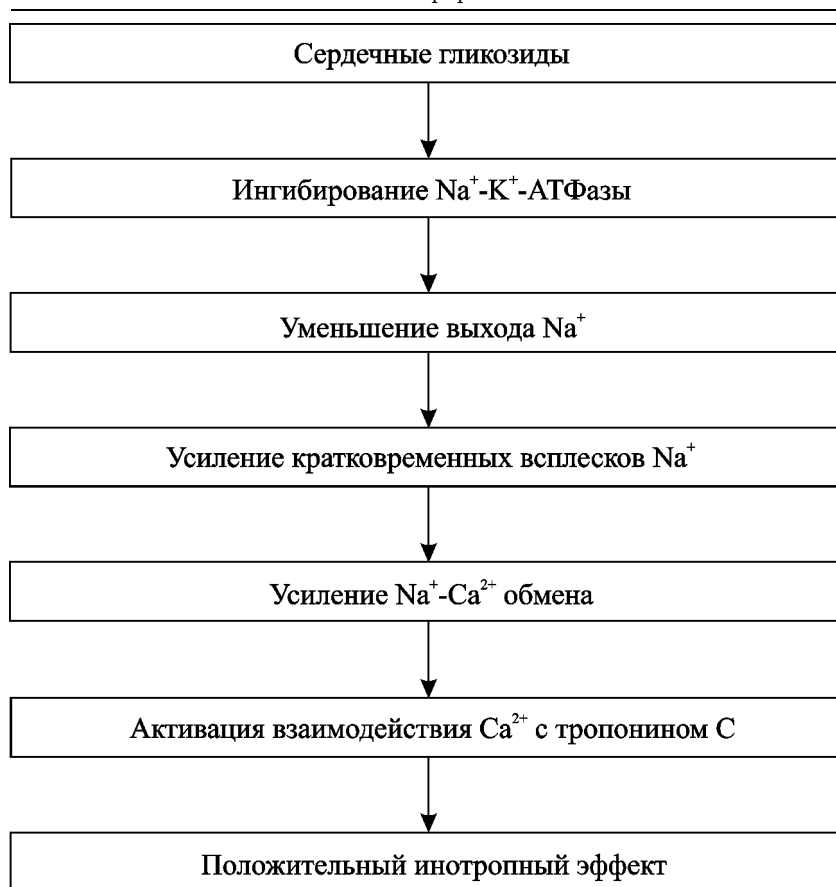


Рис. 7.2. Механизм положительного инотропного действия сердечных гликозидов

Как отмечалось, увеличение УО и МОС сердечными гликозидами обеспечивается также их отрицательным хронотропным действием. Данный эффект сердечных гликозидов обеспечивается повышением тонуса блуждающих нервов за счет аортокардиального (повышение возбудимости барорецепторов дуги аорты и повышение их чувствительности к давлению в аорте) и кардиокардиального (повышение чувствительности межмышечных механорецепторов к сдавлению их при систоле) рефлексов. Значение также имеет уменьшение венозного застоя и снижение центрального венозного давления, что устраняет возможность развития рефлекса Бейнбриджа (учащение сердечного ритма) с

рецепторов устьев полых вен. Возбуждение (рефлекторное) центров блуждающих нервов сердечными гликозидами лежит также в основе их угнетающего действия на атриовентрикулярную проводимость. Повышение рефрактерности атриовентрикулярного узла позволяет использовать сердечные гликозиды в качестве антиаритмических средств при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий. При мерцательной тахиаритмии сердечные гликозиды способствуют уменьшению ЧСС, увеличению диастолы, за счет чего улучшается внутрисердечная и системная гемодинамика. В ряде случаев отрицательный дромотропный эффект лежит в основе противопоказаний к назначению сердечных гликозидов при AV-блокаде и синдроме WPW.

При использовании сердечных гликозидов возможно повышение АД (наблюдается обычно при сниженном АД), что происходит за счет увеличения МОС (но не за счет повышения ОПСС). Преимущественно в результате увеличения МОС развивается и мочегонное действие сердечных гликозидов. За счет увеличения МОС устраняется гипоксия почек, что ведет к уменьшению выброса ренина и соответственно к уменьшению высвобождения альдостерона, что также увеличивает выделение натрия и воды с мочой. Считают, что в развитии мочегонного действия сердечных гликозидов присутствует механизм прямого действия на почки, суть которого заключена в угнетении Na^+ - K^+ -АТФазы базальной мембраны эпителиальных клеток канальцевого аппарата, что обеспечивает снижение реабсорбции натрия и усиление диуреза. Мочегонное действие сердечных гликозидов имеет большое значение при ХСН, так как способствует устранению застойных явлений.

Как уже отмечалось, сердечные гликозиды отличаются фармакокинетическими параметрами, что во многом определяет их практическое использование. Высокополярные гликозиды (строфантин) не абсорбируются из ЖКТ, низкополярные (ацетилдигитоксин, дигоксин) хорошо всасываются, интенсивно связываются с белками плазмы крови, имеют длительный период полувыведения. Биодоступность низкополярных гликозидов составляет 90-100 %, занимающего промежуточное место дигоксина — 50-80 %, наиболее высокополярного строфантина — менее 5 %. Насыщение (белков плазмы крови) строфантином или дигоксином наступает на 5-8-е сутки, а дигитоксином — на 2-3-й неделе. В связи с этим в первую (насыщающую) фазу лечения используют

как парентеральные, так и энтеральные способы введения гликозидов, во вторую (поддерживающую) фазу — преимущественно энтеральное введение.

7.5. Общие принципы назначения сердечных гликозидов

С тех пор, когда в комплексной терапии ХСН основными средствами лечения стали ИАПФ, мочегонные и β -адреноблокаторы, необходимость достижения максимального инотропного эффекта отошла на второй план. Основным сегодня считается безопасность и снижение риска гликозидной интоксикации при их применении. Можно сказать, что насыщение гликозидами, или дигитализация (особенно быстрый и умеренный темп), остались в прошлом.

Режим назначения сердечных гликозидов во многом отличается от режимов дозирования большинства лекарственных средств. Сердечные гликозиды назначаются в два этапа. Первый этап предусматривает насыщение (нагрузку) организма, а более точно — миокарда больного используемым в конкретном случае препаратом до достижения его терапевтической концентрации. Ориентирами на данном этапе являются возраст и масса тела больного, а также усредненная для данной возрастной группы доза насыщения (дигитализации) соответствующего препарата. Используются разные методы дигитализации, которые зависят от тяжести и остроты состояния больного. Быстрый темп дигитализации, при котором насыщающую дозу препарата вводят в организм больного за достаточно короткий период, продолжительность которого составляет 4-36 ч. При среднем или умеренно быстром темпе этот период составляет 3 суток. Используя этот способ, обычно вводят 50 % средней терапевтической дозы, а в следующие 2 дня — полную дозу (назначать можно дробно). Медленный темп насыщения составляет 5-7 суток; в этом случае используют небольшие и средние дозы препарата.

В этот период (этап насыщения) должен осуществляться постоянный врачебный контроль состояния больного, так как индивидуальная доза насыщения (индивидуальная полная терапевтическая доза) может быть больше или меньше усредненной

дозы насыщения. Индивидуальная полная терапевтическая доза сердечного гликозида представляет собой суммарное количество препарата в организме больного к моменту достижения полного лечебного эффекта при отсутствии каких-либо признаков интоксикации. Эта доза создается в организме путем повторного введения разовых доз сердечного гликозида. Чем быстрее этот темп, тем скорее возникает полная выраженность лечебного эффекта и тем легче определить индивидуальную дозу дигитализации. В то же время быстрый темп насыщения может способствовать развитию дигиталисной интоксикации; чем быстрее темп насыщения, тем менее этот процесс управляем. Из-за высокой вероятности развития дигиталисной интоксикации быстрый темп насыщения практически не используется. Данный метод дигитализации применяют преимущественно при клинических испытаниях новых сердечных гликозидов.

После завершения фазы насыщения и достижения компенсации сердечной деятельности больного переводят на поддерживающую дозу сердечного гликозида. Поддерживающая доза нередко назначается пожизненно для сохранения состояния компенсации, что диктует необходимость определения этой дозы с максимально возможной точностью. Превышение поддерживающей дозы опасно развитием дигиталисной интоксикации, а необоснованное ее занижение может привести к декомпенсации сердечной деятельности.

Существуют несколько способов определения насыщающей и поддерживающей доз. Тем не менее более удобно использовать справочные данные по каждому конкретному препарату. Наиболее часто в клинической практике, несмотря на появление новых препаратов, врач отдает предпочтение строфантину и дигоксину. Дозовый режим сердечных гликозидов при среднем и медленном темпах дигитализации представлен в табл. 7.4.

Таблица 7.4

Дозовый режим сердечных гликозидов при среднем и медленном темпах дигитализации

Дни дигитализации	Строфантин в/в, мг	Дигоксин в/в, мг	Дигоксин per os, мг
<i>Средний темп</i>			
1	0,25+0,25	0,5+0,25	1,25
2	0,25+0,125	0,5+0,25	1,25

Дни дигитализации	Строфантин в/в, мг	Дигоксин в/в, мг	Дигоксин per os, мг
3	0,25	0,5	1,0
<i>Медленный темп</i>			
1	0,25	0,5	0,75
2	0,25	0,5	0,75
3	0,25	0,5	0,75
4	0,25	0,5	0,75
5	0,25	0,5	0,75
6	0,25	0,25+0,5	0,5
7	0,25	0,25+0,5	0,5

Дигоксин (международное название — digoxin)

Фирменные названия: Digoxin, Digoxin Nycomed, Digoxin-Teva, Dilacor, Dilanacin, Cedoxin, Dygolan, Lanicor, Lanoxin, Оху-digitoxin.

Форма выпуска: таблетки по 0,0000625 г; 0,000125 и 0,00025 г; раствор для приема внутрь — в 1 мл 0,0005 г активного вещества; 0,025 % раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Сердечный гликозид, содержащийся в листьях наперстянки шерстистой. По сравнению с дигитоксином обладает меньшим кумулятивным свойством. Около 60-85 % принятого внутрь препарата абсорбируется преимущественно в тонком кишечнике. Следует учитывать, что биоусвояемость таблеток дигоксина, выпущенного разными фирмами, может существенно отличаться, а у больных с нарушенной абсорбцией биоусвояемость может быть очень низкой. У части больных (около 30 %) бактерии кишечника образуют восстановленные метаболиты дигоксина, не обладающие положительным инотропным действием. Дигоксин преимущественно распределяется в тканях, бедных жиром; 20-25 % препарата связываются с белком плазмы крови. Путем гидролиза, окисления и конъюгации образуются активные и неактивные метаболиты, вплоть до образования конечных метаболитов, которые не оказывают положительного инотропного действия на миокард.

Действие дигоксина развивается через 5–30 мин после внутривенного введения и через 2–3 ч после приема внутрь. Максимальный эффект после внутривенного введения развивается через 45–60 мин и продолжается до 5 ч, а после приема внутрь 4–6 ч. Терапевтическая концентрация препарата в плазме крови (при отсутствии гипокалиемии) составляет 0,8–1,6 нг/мл, токсическая — более 2–2,4 нг/мл. Однако могут иметь место индивидуальные различия. Так, токсическая концентрация в отдельных случаях может колебаться от 0,9 до 6 нг/мл. Элиминация дигоксина может изменяться при совместном приеме с различными препаратами. В частности, на 35–45 % замедляется как почечная, так и внепочечная элиминация дигоксина при одновременном приеме с верапамилом и нифедипином. Хинидин повышает концентрацию дигоксина практически в 2 раза, что увеличивает вероятность токсического действия последнего; амиодарон повышает концентрацию дигоксина на 65–70 %. Это требует внимательного подхода к дозированию дигоксина при одновременном применении с перечисленными препаратами и уменьшения дозы дигоксина на 30–50 %. Период полувыведения препарата в среднем равен 36–38,5 ч, но может увеличиваться у больных со сниженной клубочковой фильтрацией (пожилой и старческий возраст, заболевания почек), так как основной механизм экскреции — фильтрация.

Показания к применению. Застойная недостаточность кровообращения, мерцание и трепетание предсердий (для регулирования ЧСС), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

Применение. Рекомендуемый дозовый режим для таблетированной формы — 0,00025–0,0005 г в сутки. Инъекционная форма назначается внутривенно в дозе 0,00025–0,0005 г (1–2 мл), предварительно разведенная в 10 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида.

Противопоказания. Дигиталисная интоксикация — абсолютное противопоказание для назначения дигоксина. К относительным противопоказаниям относятся выраженная брадикардия, АВ-блокада I и II степени, изолированный митральный стеноз, гипертрофический субаортальный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, тампонада сердца, экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны брадикардия, АВ-блокада, нарушения сердечного ритма, анорексия, тошнота, рвота, понос, головная боль, усталость, головокружение. Редко наблюдаются “окрашивание” окружающих предметов в зеленый и желтый цвет, мелькание “мушек” перед глазами, снижение остроты зрения, скотомы. Крайне редко наблюдаются спутанность сознания, депрессия, бессонница, эйфория, делириозное и синкопальное состояния, тромбоз мезентериальных сосудов. Длительное применение дигоксина может сопровождаться развитием гинекомастии.

О с о б ы е у к а з а н и я. У больных с нарушением функции почек, лиц пожилого возраста и ослабленных пациентов, а также у больных с имплантированным кардиостимулятором необходим тщательный подбор доз. У пациентов с гипокалиемией, гипوماгнемией, гиперкальциемией, микседемой, легочным сердцем дигитализацию необходимо проводить осторожно. Необходимо коррелировать электролитный баланс.

При пероральном применении дигоксина следует ограничить потребление трудноперевариваемой пищи и продуктов, содержащих пектины.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкалоиды раувольфии	Усиление действия дигоксина
α - и β -адреномиметики	Возможно появление аритмогенного действия
Амфотерицин В	Увеличение риска гликозидной интоксикации
Анксиолитики	Возможно развитие опасной заторможенности
Антагонисты кальция	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови
Антациды	Снижение абсорбции дигоксина
Антиаритмические препараты	Увеличение риска развития брадикардии
Вальпроевая кислота	Усиление действия вальпроевой кислоты
Глюкокортикоиды	Риск развития дигиталисной интоксикации

Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых при хронической сердечной недостаточности

Диуретики (кроме калийсберегающих)	Риск развития гликозидной интоксикации
Диуретики калийсберегающие	Уменьшение риска развития гликозидной интоксикации
Инсулин	Риск развития дигиталисной интоксикации
Каолин	Снижение абсорбции дигоксина
Магнийсодержащие препараты	Снижение абсорбции дигоксина
Метронидазол	Снижение действия дигоксина
Минеральные масла	Снижение действия дигоксина
М-холиноблокаторы	Возможно развитие нарушений ритма сердца. Опасная комбинация
Неомицин	Снижение абсорбции дигоксина
Низатидин	Усиление действия дигоксина
Никардипин	Усиление действия дигоксина
Пектины	Снижение абсорбции дигоксина
Препараты кальция	Риск развития дигиталисной интоксикации
Препараты, содержащие калий	Снижение риска развития дигиталисной интоксикации
Препараты, содержащие кальций	Повышение риска развития дигиталисной интоксикации
Рифампицин	Снижение абсорбции дигоксина
Слабительные средства	Снижение абсорбции дигоксина
Снотворные и седативные средства	Возможно развитие опасной заторможенности
Сульфасалазин	Ускорение метаболизма дигоксина
Суматриптан	Усиление вазоконстрикции. Интервал между приемами препаратов должен быть не менее 24 ч
Тетрациклины	Снижение абсорбции дигоксина
Тиклопидин	Повышение действия дигоксина
Тиреотропные средства	Повышение токсичности дигоксина
Фенобарбитал	Снижение действия дигоксина
Хлорпромазин	Уменьшение действия дигоксина
Холестирамин	Снижение абсорбции дигоксина
Эритромицин	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови

Строфантин К (международное название — Strophanthin K)

Фирменное название: Strophanthinum.

Ф о р м а в ы п у с к а: 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл.

Строфантин G (международное название — Strophanthin G)

Фирменные названия: Strophanthin G, Oubaine, Strophosan.

Ф о р м а в ы п у с к а: 0,025 % раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Основной представитель полярных сердечных гликозидов, который получают из семян растений *Strophanthus gratus* (строфантин G) и *Strophanthus Kombe Oliver* (строфантин K). В клинической практике используются оба препарата строфанта; строфантин G используется также как стандарт при биологической оценке семян и препаратов строфанта.

После введения препарата эффект проявляется через 2-10 мин; максимальный эффект развивается через 30-120 мин. Связь с белками плазмы крови составляет около 40 %. Период полувыведения в среднем составляет 23 ч. Препарат не подвержен биотрансформации. Выделяется из организма почками в неизменном виде; экскреция с мочой за сутки 37-42 % от введенной дозы.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Препараты строфанта показаны при хронической сердечной недостаточности III-IV стадии (особенно при неэффективности лечения препаратами дигиталиса), а также при острой сердечной недостаточности (в том числе вследствие острого инфаркта миокарда).

П р и м е н е н и е. Узкий терапевтический диапазон препаратов строфанта требует тщательного врачебного наблюдения при индивидуальном подборе доз. Строфантин K вводят внутривенно обычно из расчета 0,00025-0,0005 г на одно введение (0,5-1 мл 0,05 % раствора), разведя предварительно в 10-20 мл 5-40 % глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Введение проводят медленно в течение 5-6 мин, так как быстрое введение может вызвать шок. Возможно капельное введение препарата (в 100 мл 5 % глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия), что позволяет уменьшить возможность возникновения токсических явлений. Препарат вводят 1-2 раза в сутки (в соответствующих дозах). Внутримышечно вводят только при отсутствии возможности внутривенного введения; для этого в место

инъекции предварительно вводят 5 мл 2 % раствора новокаина (для уменьшения болезненности инъекции), а затем через ту же иглу — необходимую дозу строфантина.

Высшие дозы (внутривенно) строфантина К для взрослых: разовая — 0,0005 г, суточная — 0,001 г или соответственно 1 и 2 мл 0,05 % раствора.

Строфантин G при среднем темпе дигитализации в период насыщения обычно вводят по 1 мл (0,00025 г) 2 раза в сутки (с интервалом 12 ч). Продолжительность периода насыщения составляет в среднем 2 дня. Суточная доза не должна превышать 0,001 г, что соответствует 4 мл 0,025 % раствора. Длительность периода насыщения и адекватность дозы оцениваются по клиническому эффекту препарата. Поддерживающая доза строфантина G, как правило, не превышает 0,00025 г (1 мл) в сутки. Внутривенное введение препарата следует проводить медленно.

Противопоказания. Гликозидная интоксикация — абсолютное противопоказание к назначению препаратов строфанта. Также назначение противопоказано при желудочковой тахикардии, АВ-блокаде II и III степени, синдроме слабости синусового узла, выраженной брадикардии, гиперкальциемии, гипокалиемии, изолированном митральном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, синдроме каротидного синуса, аневризме грудного отдела аорты, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Строфантин G не используют при остром инфаркте миокарда.

Побочные эффекты. Редко могут наблюдаться аллергические реакции. В основном побочные эффекты связаны с передозировкой или повышенной чувствительностью пациента к сердечным гликозидам.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкалоиды раувольфии	Усиление действия строфантина К
α- и β-адреномиметики	Возможно появление аритмогенного действия
Амиодарон	Повышение концентрации строфантина в плазме крови. При необходимости совместного применения дозу строфантина К следует уменьшить в 2 раза

Клиническая фармакология

Анксиолитики	Возможно развитие заторможенности
Антагонисты кальция	Повышение концентрации строфантина в плазме крови
Антиаритмические препараты	Возможно появление аритмогенного действия
Вальпроевая кислота	Усиление действия вальпроевой кислоты
Глюкокортикоиды	Риск развития дигиталисной интоксикации
Диуретики	Риск развития дигиталисной интоксикации
Инсулин	Риск развития дигиталисной интоксикации
Каптоприл	Повышение концентрации строфантина в плазме крови
Магния сульфат	Возрастание вероятности замедления проводимости и АВ-блокады
Метилксантины	Повышение риска развития аритмий
Метронидазол	Снижение эффекта строфантина К
Минеральные масла	Снижение эффекта строфантина К
Препараты, содержащие калий	Снижение риска развития дигиталисной интоксикации
Препараты, содержащие кальций	Повышение риска развития аритмий
Пропафенон	Увеличение абсорбции строфантина К
Снотворные и седативные средства	Возможно развитие заторможенности
Спиронолактон	Усиление действия строфантина К
Сульфасалазин	Уменьшение абсорбции строфантина К
Суматриптан	Усиление вазоконстрикции. Интервал между приемами препаратов должен составлять 24 ч
Тетрациклины	Увеличение абсорбции строфантина К
Тиклопидин	Усиление действия дигоксина
Тиреотропные средства	Повышение токсичности строфантина К
Трициклические антидепрессанты	Повышение риска развития аритмий

Адонизид (международное название — adonid)

Ф о р м а в ы п у с к а: капли для приема внутрь, содержащие в 1 мл 23-25 ЛЕД*, флаконы по 15 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Новогаленовый препарат из травы горицвета весеннего, действующими веществами которого являются гликозиды цимарин и адонитоксин. По характеру действия гликозиды горицвета близки к гликозидам наперстянки, однако оказывают менее выраженное ино- и хронотропное действие, в меньшей степени влияют на тонус блуждающего нерва. Они значительно менее стойки в организме, и их действие непродолжительное. Применение терапевтических доз горицвета практически исключает опасность кумуляции. При приеме внутрь гликозиды горицвета всасываются в количествах, достаточных для получения лечебного эффекта.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Умеренно выраженная хроническая сердечная недостаточность, вегетодистонии, вегетативные неврозы.

П р и м е н е н и е. Внутрь взрослым по 20-40 капель 2-3 раза в сутки; детям — столько капель на прием, сколько лет ребенку. Высшая разовая доза для взрослых — 40 капель, суточная — 120 капель.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гастриты, энтероколиты в стадии обострения, повышенная чувствительность к препарату.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны нарушения ритма сердца, а также диспептические расстройства — тошнота, рвота, анорексия, диарея.

Коргликон (международное название — corglycon)

Ф о р м а в ы п у с к а: 0,06 % раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат, содержащий сумму гликозидов (конваллятоксин, конваллязид) из листьев ландыша. По характеру действия близок к препаратам строфанта, но инактивируется в организме несколько медленнее, чем строфантин, за счет чего оказывает более продолжительное

* ЛЕД — 1 лягушачья единица действия, соответствующая дозе стандартного препарата, вызывающего в определенных условиях опыта остановку сердца в систоле у большинства подопытных стандартных лягушек.

действие. По сравнению со строфантином оказывает более выраженное вагусное действие.

Показания к применению. Острая и хроническая сердечная недостаточность.

Применение. Взрослым — по 0,0003–0,0006 г (0,5–1 мл); детям от 2 до 5 лет — по 0,00012–0,0003 г (0,2–0,5 мл), от 6 до 12 лет — по 0,0003–0,00045 г (0,5–0,75 мл) на одну инъекцию. Повторное введение возможно через 8–10 ч. Вышие дозы для взрослых (внутривенно): разовая — 0,0006 г (1 мл), суточная — 0,0012 г.

Противопоказания. Гликозидная интоксикация — абсолютное противопоказание к назначению препарата; желудочковая тахикардия, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия, гиперкальциемия, гипокалиемия, изолированный митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, синдром каротидного синуса, аневризма грудного отдела аорты, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Побочные эффекты. Возможны нарушения ритма сердца, диспептические расстройства — тошнота, рвота, анорексия, диарея.

7.6. Критерии оценки эффективности и безопасности сердечных гликозидов

Наиболее современным методом контроля эффективности и безопасности сердечных гликозидов является определение их концентрации в плазме крови больных. Вместе с тем этот метод нельзя считать исчерпывающе информативным из-за вариабельности терапевтических уровней концентрации гликозидов в плазме крови. Так, одна и та же величина концентрации препарата в крови для одного больного может быть недействующей, для другого терапевтической, а для третьего — токсической. Основными критериями для оценки степени эффективности сердечных гликозидов остаются степень уменьшения клинических проявлений недостаточности кровообращения. Именно клинические признаки являются основными показателями эффективности гликозидов, а умение своевременно распознать симптомы гликозидной интоксикации — основой для обеспечения безопасности лечения. Основными клиническими признаками, позволяю-

щими судить о достижении насыщения, т.е. полной терапевтической дозы, и в связи с этим о необходимости перехода на поддерживающие дозы, следует считать нормализацию ЧСС (устранение тахикардии), исчезновение одышки, цианоза, отеков, уменьшение размеров печени, количества хрипов в легких, нормализацию АД и венозного давления, увеличение диуреза. К изменениям на электрокардиограмме, позволяющим судить о терапевтическом действии сердечных гликозидов, можно отнести следующие: удлинение интервала P-Q до возрастной нормы, снижение амплитуды зубца T и смещение вниз сегмента S-T, укорочение интервала Q-T. Эти изменения на ЭКГ более отчетливо проявляются во II, III, aVF и в левых грудных (особенно при тахикардии), чем в I и правых грудных отведениях. Терапевтическое действие препаратов строфанта проявляется в основном уменьшением ЧСС (увеличение интервала R-R). Изменения на ЭКГ, возникающие при применении сердечных гликозидов, — достаточно убедительные критерии для оценки их действия, но недостаточные для оценки степени эффективности сердечных гликозидов. Степень эффективности может быть определена только при оценке всех изменений, которые они вызывают. В то же время при помощи ЭКГ могут быть выявлены начальные стадии токсического действия сердечных гликозидов (в случае осуществления мониторинга действия сердечных гликозидов). Одним из наиболее характерных ЭКГ-признаков дигиталисной интоксикации является снижение сегмента S-T выпуклой дугой, которая переходит в отрицательный заостренный зубец T. К другим изменениям, возникающим на ЭКГ при дигиталисной интоксикации, можно отнести изменения, свидетельствующие об уменьшении автоматизма синусового узла, ухудшении синоаурикулярной, внутрипредсердной и атриовентрикулярной проводимости (синусовая брадикардия, синоаурикулярная и AV-блокады и др.). Возможно повышение автоматизма эктопических водителей ритма с развитием эктопического ритма, а также желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия).

7.7. Факторы, влияющие на эффективность сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды могут оказаться малоэффективными, когда не устранен инфекционный фактор, вызывающий сердечную недостаточность (активный ревматический процесс, инфек-

ционное заболевание легких). Сердечные гликозиды, как правило, неэффективны и при сердечной недостаточности, связанной с тяжелыми органическими поражениями сердца. Рефрактерна к действию сердечных гликозидов сердечная недостаточность, связанная с обширным инфарктом миокарда с последующим развитием аневризмы. Уменьшению эффективности данных ЛС также могут способствовать дефицит калия и хлоридов, ацидоз.

Наличие у больных почечной недостаточности увеличивает вероятность развития дигиталисной интоксикации, а возникающую при этом тошноту обычно относят на счет уремии, что приводит к несвоевременной диагностике интоксикации сердечными гликозидами. Эффективность сердечных гликозидов может быть ниже на фоне тиреотоксикоза, что обычно требует применения больших доз данных средств, чем при нормальной функции щитовидной железы. Вообще, ареактивность к сердечным гликозидам характерна для сердечной недостаточности, связанной не с уменьшением сердечного выброса, а наоборот, с его увеличением. Такие формы сердечной недостаточности наблюдаются при гипертиреозе (тиреотоксикозе), анемии, бери-бери, артериовенозном шунте, амилоидозе сердца.

При развитии ареактивности к сердечным гликозидам в некоторых случаях их эффективность может быть повышена путем увеличения дозы. В то же время более рациональным путем следует считать попытки повышения эффективности сердечных гликозидов, используя общие принципы лечения больных с сердечной недостаточностью: уменьшение физической нагрузки, снижение АД при артериальной гипертонии, уменьшение массы тела, ограничение введения Na^+ и жидкости, назначение диуретиков при отеках и гиперволемии. В тяжелых случаях рефрактерности к сердечным гликозидам используют адреномиметики или негликозидные кардиотонические средства (амринон, милринон).

В практической деятельности врача наряду с ареактивностью к сердечным гликозидам может наблюдаться повышенная чувствительность к ним и, как следствие, развитие дигиталисной интоксикации при использовании традиционных режимов дозирования этих препаратов. Как правило, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам отмечается при длительном их применении. Часто выявляется повышенная чувствительность к данным препаратам при повторном их назначении после времен-

ной отмены в связи с развитием дигиталисной интоксикации. Следует помнить, что с возрастом чувствительность к сердечным гликозидам повышается. Связано это с понижением гломерулярной фильтрации в почках (обусловлено пожилым возрастом), а также понижением массы тела (гипотрофия). Как известно, мышцы представляют одно из основных депо сердечных гликозидов и уменьшение мышечной массы влечет за собой повышение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови. В этих случаях необходимо уменьшать дозы назначаемых сердечных гликозидов.

7.8. Дигиталисная интоксикация

Решение проблемы дигиталисной интоксикации — это прежде всего решение проблемы точного дозирования сердечных гликозидов для каждого больного. Наиболее частые причины повышения порога чувствительности и ослабления их эффектов (ареактивность) обсуждены. В этих случаях врач может необоснованно завысить дозу, что будет способствовать развитию дигиталисной интоксикации. Одной из причин дигиталисной интоксикации является необоснованный отказ от уменьшения дозы сердечных гликозидов в случаях снижения толерантности к ним и усиления их эффектов.

Для клинической картины интоксикации сердечными гликозидами характерны потеря аппетита (как правило, самый ранний признак), тошнота, рвота, боли в брюшной полости, диарея, чувство усталости, бессонница, возможны беспокойство или апатия. Дигиталисная интоксикация с самого начала может проявляться тяжелыми нарушениями ритма. Возникающая при этом брадикардия может достигать угрожающей степени — иногда ЧСС не более 45-50 ударов в минуту. Вообще, появление синусовой брадикардии при применении сердечных гликозидов — более характерный и ранний признак дигиталисной интоксикации, в то время как желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада не обязательно являются следствием токсического действия гликозидов. Вместе с тем необходимо учитывать нарушения ритма сердца в комплексе, так как в некоторых случаях возможно развитие синусовой тахикардии, что может послужить причиной диагностической ошибки.

Наряду с нарушениями ритма сердца при передозировке сердечных гликозидов характерны вызываемые ими нарушения проводимости. Удлинение интервала P-Q более 0,22-0,25 с свидетельствует о токсическом действии гликозидов. В более тяжелых случаях интоксикации интервал P-Q на ЭКГ еще более увеличивается, наблюдается “выпадение” желудочковых комплексов после зубца P, что свидетельствует о неполной атрио-вентрикулярной блокаде II степени. К наиболее тяжелым проявлениям относится полная атриоventрикулярная блокада с независимыми друг от друга возбуждением предсердий и желудочков, с совпадением сокращений предсердий и желудочков (на ЭКГ — наслаивание зубца P на комплекс QRS) и проявляемый клинически синдром Морганьи-Эдамса-Стокса.

Механизм аритмогенного действия сердечных гликозидов связан с их ингибирующим влиянием на Na^+ - K^+ -АТФазу. Терапевтическое действие сердечных гликозидов проявляется, если активность фермента или натриевого насоса ингибирована на 20-40 %. Кардиотоксичность сердечных гликозидов проявляется, когда работа натриевого насоса ингибирована на 60-80 %. При таком уровне ингибирования оставшейся активности недостаточно для выкачивания наружу ионов Na^+ , входящих в клетку в процессе возбуждения мембраны. Это приводит к накоплению в клетках миокарда ионов Na^+ и потере ими ионов K^+ . Такое накопление Na^+ и потеря K^+ вызывают частичную деполяризацию клеток, т.е. трансмембранный потенциал становится менее отрицательным, приближаясь к потенциалу порога активации натриевых каналов. Накопление Na^+ внутри клетки вызывает впоследствии перегрузку клетки Ca^{2+} , снижая выведение кальция, вследствие ингибирования сопряженной реакции обмена внутриклеточного кальция с внеклеточным натрием. Перегрузка кардиомиоцитов вызывает осцилляторные перемещения Ca^{2+} между внутриклеточными запасниками и миоплазмой, сопровождающимися фазическими изменениями проводимости мембраны. Схематически механизм аритмогенного действия сердечных гликозидов представлен на рис. 7.3.

Проявлениями дигиталисной интоксикации тяжелой степени являются нарушения сознания, дезориентация, бред, кома. Клиническими проявлениями передозировки сердечных гликозидов и побочных эффектов без дигиталисной интоксикации



Рис. 7.3. Механизм аритмогенного действия сердечных гликозидов

могут быть следующие нарушения: изменения цветового зрения (в частности, цветовосприятие в зелено-желтом спектре), редко — афазия, галлюцинации (обычно у детей), психозы. Перечисленные проявления, так же как тошнота и рвота, являются результатом прямого действия сердечных гликозидов на ЦНС.

Если поставлен диагноз дигиталисной интоксикации, должен быть решен ряд важных вопросов. Одним из наиболее сложных является вопрос об отмене назначения сердечных гликозидов, так как это сопряжено с ухудшением состояния боль-

ных, чаще всего из-за нарастания признаков недостаточности кровообращения. В тех случаях, когда дигиталисная интоксикация проявляется лишь тошнотой, рвотой или другими симптомами, но без нарушения ритма сердца, возможна попытка устранения этих побочных эффектов сердечных гликозидов путем уменьшения их дозы, либо изменением пути введения препарата. Если дигиталисная интоксикация проявляется нарушениями ритма, необходимо безотлагательно отменять назначение сердечных гликозидов. В ряде случаев для устранения дигиталисной аритмии достаточна лишь отмена их назначения. Если уровень K^+ в плазме крови в норме или понижен, должна соблюдаться диета, богатая калием. При эктопических очагах возбуждения эффективны препараты, содержащие калий (калия хлорид, панангин, аспаркам). Ионы калия являются антагонистами сердечных гликозидов в отношении их влияния на ритм сердца за счет повышения активности натрий-калиевого насоса. В то же время они не уменьшают положительного инотропного действия сердечных гликозидов. Если же уровень K^+ в плазме крови повышен, дальнейшее введение калия может усилить степень АВ-блокады и вызвать остановку сердца.

Применение препаратов калия направлено прежде всего на увеличение содержания калия в миокардиоцитах. Не все используемые препараты калия обладают этим свойством. Так, калия хлорид (**Kalium chloride** — таблетки по 0,5 и 1,0 г; таблетки пролонгированного действия по 1,5 г; 10 % раствор для приема внутрь, 4 % раствор для инъекций; сухое вещество для приготовления раствора для приема внутрь — 1 пакетик содержит 1,18 г активного вещества) должен использоваться в достаточно больших количествах: 0,5-1,0 г 4-6 раз в сутки (после еды) в виде таблеток либо в эквивалентных количествах 10 % раствор для приема внутрь (по 5-10 мл 4-6 раз в сутки). Большие дозы калия хлорида могут способствовать развитию тошноты, рвоты, диареи; в отдельных случаях возможны изъязвление и перфорация тонкой кишки. Несмотря на использование больших доз калия хлорида, прежде всего увеличивается внеклеточное содержание калия, тогда как увеличение внутриклеточной концентрации калия может оказаться недостаточным. Для повышения проникновения K^+ внутрь клетки калия хлорид вводят внутривенно вместе с глюкозой и инсулином.

Увеличению проникновения K^+ внутрь миокардиоцитов способствует наличие транспортеров ионов (ионофоров), а именно органических анионов, которые легко проникают внутрь клетки и переносят связанный с ними катион. Высвобождение катиона осуществляется уже внутри клетки.

Панангин (международное название — potassium and magnesium aspartate)

Фирменное название: Panangin.

Ф о р м а в ы п у с к а: драже, содержащие 0,14 г калия аспартата и 0,158 г магния аспартата; раствор для инъекций в ампулах по 10 мл, содержащий в 1 мл 0,04 г калия аспартата и 0,0452 г магния аспартата.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Оказывает антиаритмическое действие при аритмиях, обусловленных главным образом электролитными нарушениями. Повышает содержание ионов калия и магния в клетке, восполняет дефицит аспарагиновой кислоты, стимулирует окислительное фосфорилирование и образование АТФ, улучшает тонус скелетных мышц и моторику пищеварительного тракта.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Стенокардия, кардиосклероз, миокардиодистрофия, инфаркт миокарда, аритмии (в том числе при абсолютной или относительной гипокалиемии, гипокалийгистидии миокарда, интоксикации сердечными гликозидами). Для восполнения потерь калия при терапии салуретиками, слабительными средствами, глюкокортикостероидами, при рвоте, диарее.

П р и м е н е н и е. Назначат внутрь по 2 драже 3 раза в день или по 1-2 ампулы, разведенные в 50-100 мл 5 % глюкозы внутривенно медленно, либо в виде внутривенной инфузии. Профилактическая и поддерживающая доза — по 1 драже 3 раза в день.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Острая и хроническая почечная недостаточность.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможно развитие симптомов гипермагниемии: покраснение лица, жажда, снижение артериального давления, гипорефлексия, нервно-мышечная блокада, аритмии, судороги.

О с о б ы е у к а з а н и я. Необходим постоянный контроль содержания калия в плазме крови и данных ЭКГ.

Во многих случаях дигиталисной интоксикации возникает необходимость применять антиаритмические средства (подробная клинико-фармакологическая характеристика антиаритмических препаратов представлена в гл. 8).

Лидокаин используют при желудочковых аритмиях (экстрасистолия, тахикардия, трепетание, фибрилляция). Вводят препарат на изотоническом растворе натрия хлорида в дозе 0,05-0,1 г внутривенно, вначале (в течение 3-4 мин) струйно, затем капельно со скоростью 0,002 г в минуту.

Пропранолол назначают при наджелудочковой тахикардии, тахисистолической форме мерцания предсердий, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Препарат вводят внутривенно струйно медленно в начальной дозе 0,001 г; затем через 2 мин вводят ту же дозу повторно. При отсутствии эффекта введение повторяют до достижения максимальной дозы 0,01 г (под контролем АД и ЭКГ).

Используют также β -адреноблокаторы с меньшим кардиодепрессивным действием, чем пропранолол, в частности β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (**окспренолол, пиндолол**).

Фенитоин (дифенин) — один из наиболее эффективных антиаритмических средств, используемых при дигиталисной интоксикации, так как не угнетает атриовентрикулярную проводимость, не ослабляет инотропное действие сердечных гликозидов, а также повышает внутриклеточную концентрацию ионов калия в миокарде. Используется при желудочковых аритмиях; не эффективен при суправентрикулярных нарушениях ритма. Назначают фенитоин по 0,5-1 таблетке 2-3 раза в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 3-4 таблеток; максимальная суточная доза — 8 таблеток.

Важным элементом лечения дигиталисной интоксикации является уменьшение концентрации используемого сердечного гликозида в плазме крови, которое может быть достигнуто путем использования средств, способных адсорбировать препараты дигиталиса, предотвращая их повторное всасывание в кровь, устраняя таким образом присущую им гепатоэнтеральную циркуляцию.

7.9. β -адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности

В 90-е годы XX ст. идея использования β -адреноблокаторов стала обретать реальное воплощение. Проведены исследования, включающие большое количество пациентов с ХСН (CIBIS — 641 больной; CIBIS-II — 2647 больных; в Гетеборге — 383 больных; Американская программа — 1094 больных и др.). Их результаты продемонстрировали целесообразность включения β -адреноблокаторов в комплексную терапию ХСН. Например, при применении высокоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола продемонстрированы снижение риска смерти на 32 %, риска внезапной смерти на 45 %, снижение общего числа госпитализаций на 15 % и числа госпитализаций в связи с обострением ХСН на 30 %. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов (бисопролола и метопролола) и неселективного β -адреноблокатора с α -адреноблокирующими свойствами — карведилола у больных с ХСН. Последний препарат интересен тем, что за счет блокады постсинаптических α -адренорецепторов, он обеспечивает вазодилатацию. Это имеет позитивное значение, так как вазоконстрикция является одним из негативных моментов, развивающихся при ХСН и обусловленных активацией САС и РАС. В то же время отсутствие кардиоселективности и блокирующее действие на β_2 -адренорецепторы ограничивает применение карведилола у больных с обструктивными заболеваниями бронхолегочного аппарата. Окончательно польза применения β -адреноблокаторов при ХСН была доказана в 1999 году. Тогда же были сформулированы основные принципы режима дозирования этих ЛС при ХСН:

- ❖ начальная доза β -адреноблокатора при ХСН составляет 1/8 средней терапевтической с последующим ее титрованием;
- ❖ при хорошей переносимости терапии увеличение дозы препарата до 1/4 средней терапевтической осуществляется не раньше чем через 2-3 недели после начала лечения;
- ❖ последующие шаги увеличения дозы до 1/2 и полной терапевтической дозы (при хорошей переносимости) также проводят через 2-3 недели.

Таким образом, период подбора дозы β -адреноблокатора при ХСН может составлять 1,5-2 мес. В настоящее время определены эффективность и дозовый режим для некоторых β -адреноблокаторов при лечении больных с ХСН, таких как **бисопролол**, **метопролол** и **карведилол** (см. табл. 7.5). β -адреноблокаторы для лечения больных ХСН включают в дополнение к стандартной терапии (ИАПФ, диуретики, сердечные гликозиды). Дозовый режим β -адреноблокаторов при лечении ХСН представлен в табл. 7.5.

Таблица 7.5

Дозовый режим β -адреноблокаторов при лечении ХСН

Препарат	Доза препарата, кратность назначения	
	начальная доза, г	целевая доза, г
Бисопролол	0,00125 в 1 прием	0,01
Метопролол	0,0125 в 2 приема	0,1-0,2
Карведилол	0,003125 в 2 приема	0,05

7.10. Негликозидные кардиотонические лекарственные средства

Негликозидные кардиотонические ЛС, в частности ингибиторы фосфодиэстеразы-III (амринон, милринон и др.) способствуют увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Это сопровождается активированием соответствующих протеинкиназ в миокардиоцитах, участвующих в процессах фосфорилирования протеинов сарколеммы, что обеспечивает раскрытие Ca^{2+} -каналов, увеличение поступления кальция в клетки и усиление сократительной способности миокардиоцитов. Используются эти средства довольно редко, обычно при ареактивности (повышении порога чувствительности) к сердечным гликозидам (см. выше). Повышение сократительной способности миокарда не сопровождается увеличением сердечного ритма и потребления сердцем кислорода. Расширение же сосудов большого круга приводит к некоторому снижению АД. К наиболее часто при-

меняемым негликозидным кардиотоническим средствам относится дофамин.

Дофамин (международное название — dopamine)

Фирменные названия: Dopamin, Dopamin Giuliani 200, Dopamine hydrochloride, Dopmin, Dofamin, Дофамин-Дарница.

Форма выпуска: 0,5 %, 1 %, 2 % и 4 % раствор в ампулах по 5 мл.

Фармакологические свойства. Положительное инотропное действие реализуется посредством стимуляции дофамином ДА1-Р и α_1 -адренорецепторов кардиомиоцитов, что приводит к увеличению силы сердечных сокращений без увеличения ЧСС. Кроме того, дофамин стимулирует β_1 -адренорецепторы (в малых и средних дозах), что приводит к развитию положительных инотропного и менее выраженного хронотропного эффектов. При применении в больших дозах возбуждает α - и β -адренорецепторы. Улучшение системной гемодинамики, а также активация ДА1-Р сосудов почек способствуют повышению диуреза.

Показания к применению. Тяжелая сердечная недостаточность, резистентная к лечению сердечными гликозидами.

Применение. Препарат вводят внутривенно капельно со скоростью 100-250 мкг/мин. Раствор дофамина в 5 % глюкозе или изотоническом растворе натрия хлорида стабилен в течение 48 ч (раствор должен быть свежеприготовленным, прозрачным и бесцветным).

Противопоказания. Феохромоцитома, аритмия, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы.

Побочные эффекты. Возможны тахикардия, боль за грудиной, повышение АД, тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, тремор; при передозировке — развитие аритмий; у больных с бронхиальной астмой — приступ удушья; при попадании препарата под кожу — некрозы кожи и подкожной клетчатки.

Особые указания. Беременным назначают только в тех случаях, когда польза для матери превышает риск для плода.

Взаимодействие с препаратами других групп

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Результат взаимодействия</i>
α - и β -адреномиметики	Усиление действия α - и β -адреномиметиков
Салуретические диуретики	Усиление диуретического действия
Ингибиторы MAO	Больным, принимающим ингибиторы MAO, дофамин следует вводить в дозах, которые в 10 раз меньше рекомендуемых. Усиление эффектов ингибиторов MAO
Натрия бикарбонат	Раствор дофамина инактивируется при щелочной реакции среды

Добутамин (международное название — *dobutamine*)

Фирменное название: Dobutrex.

Форма выпуска: концентрат для инфузий во флаконах, содержащих активного вещества по 0,1 г и 0,25 г.

Фармакологические свойства. Добутамин сходен с дофамином по химическому строению, но отличается по механизму действия. Прямо и избирательно возбуждает β_1 -адренорецепторы; увеличивает силу сердечных сокращений в большей степени, чем частоту сокращений сердца. Улучшает проведение импульсов через атриовентрикулярный узел. Практически не стимулирует ДА1-Р и не оказывает влияния на почечный кровоток.

Показания к применению. Острая сердечная недостаточность, связанная с инфарктом миокарда, после проведенной операции на сердце, а также развивающаяся в результате применения препаратов с отрицательным инотропным действием (β -адреноблокаторы).

Применение. Скорость и продолжительность введения устанавливают индивидуально и корректируют с учетом реакции больного и изменения гемодинамических показателей (ЧСС, АД), а также диуреза, температуры тела, психического статуса. Скорость инфузии, необходимая для повышения сердечного выброса, колеблется от 2,5 до 10 мкг/кг/мин. В редких случаях применяют скорость введения 40 мкг/кг/мин.

Противопоказания. Феохромоцитомы, закрытоугольная форма глаукомы, аритмия, гипертрофия предстательной железы.

Побочные эффекты. Возможны увеличение ЧСС, АД (реже — снижение АД), нарушения ритма, боль за грудной, одышка. Одновременное применение дофамина и добутамина обычно не дает прироста МОС, но такое сочетание способствует повышению АД (благоприятно у больных со сниженным АД).

Особенности указания. Беременным назначают только в тех случаях, когда польза для матери превышает риск для плода.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
β-адреноблокаторы	Снижение положительного инотропного действия добутамина
Нитропруссид натрия	Отмечается более выраженное снижение ОПСС и возрастание сердечного выброса
Растворы, содержащие натрия бикарбонат	Фармацевтическая несовместимость
Растворы, содержащие натрия бисульфат	Фармацевтическая несовместимость

7.11. Кардиостимулирующие лекарственные средства

Как уже было отмечено, кардиостимулирующие средства увеличивают МОС, повышая силу сердечных сокращений, но при этом происходит увеличение ЧСС и усиление гликогенолиза, ускоряется окисление жиров и глюкозы в сердечной мышце, что приводит к увеличению поглощения кислорода сердцем. К кардиостимулирующим средствам относятся метилксантины (кофеин-бензоат натрия, аминофиллин) и некоторые β-адреномиметики (адреналина гидрохлорид и норадреналина гидротартрат).

Кардиостимулирующие средства неэффективны при сердечной недостаточности, связанной с “перегрузкой” сердца объемом или давлением; эти средства эффективны при сердечной недостаточности, обусловленной “повреждением” миокарда инфекционными, токсическими и другими факторами.

Кофеин-бензоат натрия (международное название — *cofeine sodium benzoate*)

Фирменные названия: Кофеин-бензоат натрия, Кофеин-бензоат натрия-Дарница.

Форма выпуска: 10 % и 20 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл.

Фармакологические свойства. Ингибирует фосфодиэстеразу I и фосфодиэстеразу II, что приводит к уменьшению распада и повышению внутриклеточной концентрации цАМФ. Увеличение количества цАМФ ведет к активизации протеинкиназы A, что способствует фосфорилированию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов сарколеммы. В результате этого Ca^{2+} -каналы чаще открываются и пропускают большее количество ионов кальция, что облегчает взаимодействие актина и миозина; сила сердечных сокращений повышается. Метилксантины способны также активировать киназу фосфорилазы и киназу липаз, что ведет к усилению распада гликогена и жиров. Образующаяся в результате этого энергия (в виде макроэргов) используется для энергетического обеспечения усиленных сердечных сокращений.

Показания к применению. Инфекционные и другие заболевания, сопровождающиеся угнетением ЦНС и сердечно-сосудистой системы, астенический синдром, отравление наркотиками и другими ядами, угнетающими ЦНС, спазмы сосудов головного мозга. Препарат назначают для повышения умственной и физической работоспособности, устранения сонливости.

Применение. Назначают препарат подкожно в разовой дозе 0,1–0,2 г (1 или 2 мл 10 % или 20 % раствора). Максимальная разовая доза — 0,4 г; суточная — 1,0 г.

Противопоказания. Повышенная возбудимость, бессонница, выраженная артериальная гипертензия, атеросклероз,

глаукома, старческий возраст, органические заболевания сердечно-сосудистой системы.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Возможны повышенная возбудимость, расстройства сна, чувство страха, головная боль; при передозировке — судороги, нарушения ритма сердца.

О с о б ы е у к а з а н и я. Лицам старческого возраста препарат вводят только по строгим показаниям при условии постоянного врачебного контроля.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Анальгетики опиоидные	Снижение действия опиоидных анальгетиков
НПВП	Повышение действия НПВП за счет улучшения их биодоступности
Анксиолитики	Снижение действия анксиолитиков
Гормональные контрацептивы	Усиление действия кофеина
Изониазид	Усиление действия кофеина
Ингибиторы МАО	Возможно выраженное повышение АД
Снотворные и седативные средства	Снижение седативного действия
Тиреотропные средства	Усиление действия тиреоидных средств
Циметидин	Усиление действия кофеина
Эрготамин	Улучшение абсорбции эрготамина

Аминофиллин (международное название — aminophylline)

Фирменные названия: Aminomal, Aminophyllin, Euphyllin 0,24, Euphyllin, Эуфиллин-Дарница.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 и 0,15 г; таблетки ретард по 0,35 г; 24 % раствор в ампулах по 1 мл — для внутримышечных инъекций; 2,4 % раствор в ампулах по 10 мл — для внутривенных инъекций.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Механизм положительного инотропного действия аминофиллина (наиболее

известное название) аналогичен механизму кофеина-бензоата натрия.

Связывание с белками плазмы крови составляет 60 %. Распределяется в кровь, внеклеточную жидкость и мышечную ткань; в жировой ткани не накапливается. Период полувыведения в зависимости от возраста изменяется: у взрослых — 5-10 ч, у детей старше 6 мес. — 2-2,5 ч. У активно курящих больных период полувыведения уменьшается до 4-5 ч. Препарат проникает через плацентарный барьер.

Показания к применению. Хроническая недостаточность кровообращения, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, инсульт.

Применение. При неотложных состояниях вводят внутривенно в дозе 0,004-0,006 г/кг (средняя доза 0,25 г) до 3 раз в сутки. В менее тяжелых случаях или при отсутствии возможности внутривенного введения препарат вводят внутримышечно в дозе 0,1-0,5 г в сутки (глубоко в ягодичную мышцу). Детям внутривенно назначают: в возрасте до 3 мес. — 0,03-0,06 г в сутки, 4-12 мес. — 0,06-0,09 г в сутки, 2-3 лет — 0,09-0,12 г, 4-7 лет — 0,12-0,24 г, 8-18 лет — 0,25-0,5 г в сутки. Парентерально вводят 3 раза в сутки не более 14 дней.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к аминофиллину, недавно перенесенный инфаркт миокарда, период беременности и кормления грудью.

Побочные эффекты. Возможны сердцебиение, головокружение, нарушения сердечного ритма, нарушения сна, тошнота, рвота, беспокойство, судороги, аллергические реакции в виде кожной сыпи, обострение язвенной болезни. При очень быстром внутривенном введении препарата возможно появление боли в области сердца, падение артериального давления (коллапс).

Сособые указания. Перед введением раствор необходимо нагревать до температуры тела. Аминофиллин нельзя применять с раствором глюкозы. С осторожностью препарат назначают одновременно с антикоагулянтами, с другими производными теофиллина или пурина. Во время лечения запрещается употреблять напитки, содержащие производные ксантина (чай, кофе).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Декстроза	Аминофиллин нельзя вводить на растворе декстрозы, так как существует риск развития судорог
Эритромицин	Возникновение риска тяжелых судорожных реакций у детей за счет замедления биотрансформации аминофиллина

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Выберите показатель терапевтической эффективности при назначении сердечных гликозидов:

- а) концентрация препарата в сыворотке крови;
- б) клинические показатели (ЧСС, одышка, отеки и др.);
- в) концентрация препарата в моче;
- г) улучшение показателей ЭКГ;
- д) появление брадикардии.

2. Признаками дигиталисной интоксикации являются:

- а) брадикардия;
- б) тошнота, рвота;
- в) цветовые галлюцинации;
- г) диарея;
- д) все перечисленное выше.

3. Доза диуретиков при комбинированном назначении с ИАПФ:

- а) не изменяется;
- б) уменьшается у лиц старческого возраста;
- в) увеличивается у лиц старческого возраста;
- г) уменьшается при назначении калийсберегающих диуретиков;
- д) увеличивается при назначении калийсберегающих диуретиков.

4. Абсолютные противопоказания для назначения сердечных гликозидов:

- а) дигиталисная интоксикация;

- б) брадикардия (ЧСС 50 в минуту);
- в) АВ-блокада I-III ст.;
- г) митральный стеноз;
- д) все перечисленные выше.

5. Больной В. 67 лет (диагноз: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, НК ПА-ПБ ст.) принимает кордарон по 200 мг 3 раза в день, дигоксин по 0,25 мг 1 раз в день, предуктал по 35 мг 3 раза в день, фуросемид 80 мг 1 раз в день через день. На 10-й день терапии появились судороги икроножных мышц в ночное время, слабость.

1. Данное состояние Вы расцениваете как:
 - а) побочное действие кордарона;
 - б) побочное действие дигоксина;
 - в) побочное действие фуросемида;
 - г) неэффективность терапии;
 - д) прогрессирование хронической венозной недостаточности.
2. С целью купирования данного состояния необходимо:
 - а) отменить фуросемид;
 - б) назначить препараты калия;
 - в) уменьшить дозу фуросемида;
 - г) отменить сердечные гликозиды;
 - д) назначить вентонизирующие препараты.

Глава 8

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной антиаритмической терапии; приобрести навыки анализа и представления информации об антиаритмических препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Аритмии сердца — нарушения сердечного ритма, проявляющиеся изменением частоты, последовательности или силы сокращений сердца, а также изменения в последовательности возбуждения и сокращения предсердий и желудочков. Причины сердечных аритмий разнообразны: патология сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, пороки сердца, артериальные гипертензии, миокардиты и др.), токсическое воздействие ЛС (препараты для наркоза, сердечные гликозиды и др.), отравление ядами (бактериальные токсины, окись углерода и др.), патология эндокринной системы (диффузный токсический зоб и др.), электролитные нарушения (гипо-, гиперкалиемия и т.д.), органические поражения центральной и вегетативной нервной системы (черепно-мозговая травма, опухоли мозга, нарушения мозгового кровообращения). В ряде случаев нарушения ритма и проводимости могут возникать у практически здоровых лиц при психоэмоциональном напряжении, неврозах.

Указанные причины могут приводить к нарушению возбудимости миокарда (нарушению его способности генерировать потенциал действия; нарушению проводимости), т.е. способности возбудимой ткани к последовательной деполяризации близлежащих участков; либо нарушению автоматизма. Изменение перечисленных функций сердца возможно в двух направлениях: увеличение или уменьшение. Клинически это проявляется тахилибо брадиаритмиями, что определяет использование ЛС, изменяющих эти функции в противоположных направлениях.

Антиаритмические (противоаритмические) средства используются для восстановления нарушенного ритма сердца. Они прямо или косвенно воздействуют на такие функции миокарда, как возбудимость, проводимость и автоматизм.

Существуют различные классификации противоаритмических средств. Ниже представлена классификация антиаритмических средств, которая в большей степени отражает их клинико-фармакологическую принадлежность.

Лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма

Класс I. Антиаритмические “мембраностабилизирующие” средства (классы IA, IB, IC)

Класс II. β -адреноблокирующие средства

Класс III. Средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия

Класс IV. Антагонисты кальция

Препараты других групп, применяемые при нарушениях ритма

Лекарственные средства, применяемые при нарушениях проводимости миокарда

I. Блокаторы M-холинорецепторов

II. β_1 - и β_2 -адреномиметики

8.1. Класс I. Антиаритмические “мембраностабилизирующие” лекарственные средства

“Мембраностабилизирующими” (“мембранодепрессорами”) называются вещества, которые за счет прямого действия на миокардиоциты, уменьшают проницаемость их мембран для ионов Ca^{2+} , Na^+ и K^+ .

Выделяют класс IA, IB и IC. Представители класса IA угнетают входение ионов Ca^{2+} , Na^+ и K^+ внутрь миокардиоцитов, вследствие чего снижается скорость развития диастолической деполяризации клеток синусового узла и замедляется ЧСС (из-за замедления Ca^{2+} - Na^+ -входящего тока). Понижение натриевой проводимости мембран миокардиоцитов приводит к замедлению проведения импульсов в желудочках. Уменьшение выхода K^+ из клетки способствует удлинению реполяризации клеток миокарда, что приводит к увеличению эффективного рефрактерного периода миокарда и снижению его возбудимости. Представители класса IB угнетают натриевую проводимость миокардиоцитов и повышают порог возбудимости. При этом медленная деполяризация клеток проводящей системы позже достигает порога возбудимости и автоматизм синусового узла угнетается. Эти вещества способствуют подавлению активности эктопических очагов, которые перестают генерировать потенциалы действия; проводимость и сократимость миокарда существенно не изменяется. К классу IC относятся вещества, обладающие как местноанестезирующими, так и мембраностабилизирующими свойствами.

8.1.1. Антиаритмические лекарственные средства класса IA

Аймалин (международное название — ajmalin)

Фирменные названия: Gilurytmal, Tachmalin.

Форма выпуска: драже по 0,05 г; 2,5 % раствор в ампулах по 2 мл — для внутримышечного введения; 0,5 % раствор в ампулах по 10 мл — для внутривенного введения.

Фармакологические свойства. Алколоид раувольфии змеевидной, лишенный нейролептической активности. Препарат уменьшает скорость деполяризации и увеличивает продолжительность фазы реполяризации потенциала действия. Увеличивает рефрактерные периоды в предсердии, желудочках и дополнительном пучке. Для аймалина характерно избирательное торможение проводимости в аномальных дополнительных путях при синдроме WPW. Не влияет на нарушенную под воздействием препаратов дигиталиса атриовентрикулярную проводимость; подавляет либо купирует желудочковые аритмии, вызванные ишемией миокарда.

Для фармакокинетики препарата характерна плохая абсорбция из ЖКТ. После внутривенного введения аймалин быстро исчезает из плазмы крови: через 30 мин после инъекции в крови остается лишь 0,5 % введенной дозы препарата. Биотрансформация препарата осуществляется в печени.

Показания к применению. Лечение и профилактика пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (в частности, при WPW-синдроме), пароксизмальной желудочковой тахикардии, пароксизмов мерцания или трепетания предсердий, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии.

Применение. Взрослым для купирования пароксизмальных нарушений ритма вводят внутривенно в дозе 0,05 г в течение 2-5 мин (при сердечной недостаточности — в течение 10 мин). При отсутствии эффекта введение повторяют через 15-30 мин. Внутримышечно вводят в дозе 0,05 г через каждые 3-4 ч до наступления эффекта. Суточная доза — 0,15 г (парентерально). Внутрь назначают по 0,05 4-6 раз в сутки; суточная доза внутрь — 0,15-0,3 г. Детям в возрасте 3-12 лет назначают в дозах, равных половине дозы для взрослых.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада I, II и III степени, межпредсердная и внутрижелудочковая блокады, артериальная гипотония, кардиогенный шок, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области. При длительном применении — внутрипеченочный холестаз. Возможно нарушение синоатриальной, атриовентрикулярной, внутрижелудочковой про-

водимости, снижение АД; в редких случаях — асистолия, трепетание желудочков.

О с о б ы е у к а з а н и я. С осторожностью назначают препарат при нарушениях функции печени и выраженных нарушениях функции почек, при анемии, гиперкалиемии, а также в случаях предшествовавшего лечения препаратами, вызывающими урежение ЧСС и замедление AV-проводимости.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
β-адреноблокаторы	Усиление отрицательного ино- и дромотропного действия
Препараты, содержащие калий	Возможно усиление брадикардии
Сердечные гликозиды	Уменьшение кардиодепрессивного действия аймалина

Праймалин битартрат (международное название — prajmalium bitartrate)

Фирменное название: Neo-Gilurytmal.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,02 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Блокирует натриевые каналы мембран кардиомиоцитов, тормозит быстрое поступление ионов Na^+ . Увеличивает продолжительность и уменьшает амплитуду потенциала действия во всех отделах сердца. Уменьшает возбудимость миокарда, вызывает замедление AV- и внутрижелудочковой проводимости, подавление автоматизма синусового узла. Уменьшает сократимость миокарда. Препарат может вызвать незначительное снижение АД. Обладает некоторой местноанестезирующей и холиноблокирующей активностью.

В отличие от аймалина препарат хорошо всасывается в ЖКТ (до 86 %). Биодоступность — 78 %. Максимальная концентрация достигается через 1 ч после приема внутрь. Диапазон терапевтических концентраций 50-150 нг/л. Подвергается печеночно-кишечной циркуляции. Период полувыведения после однократного приема — 6 ч. При повторных назначениях препарата период полувыведения увеличивается до 8-9 ч. До 30 % от введенной дозы препарата выводится почками, остальная часть — с желчью.

Показания к применению. Желудочковая экстрасистолия, в том числе экстрасистолия в острой фазе инфаркта миокарда и в фазе реабилитации после него; наджелудочковая экстрасистолия; лечение и профилактика пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в частности, синдром WPW и Лауна-Ганонга-Левине (LGL или CLC); профилактика аритмий при инвазивных методах обследования; лечение различных аритмий, связанных с гликозидной интоксикацией, при условии отсутствия брадикардии и AV-блокады.

Применение. Начальная доза препарата составляет 0,02 г 3-4 раза в день (в течение 3 дней). При поддерживающей терапии назначают по 0,02-0,04 г ежедневно или по 0,01 г 2-4 раза в сутки. Как профилактическое средство препарат назначают по 0,02 г утром и вечером. Не рекомендуется превышать суточную дозу 0,1 г для амбулаторных больных и 0,15 г для стационарных.

Противопоказания. Артериальная гипотензия, индивидуальная непереносимость, AV-блокада II и III степени, кардиогенный шок, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться тошнота, снижение аппетита, запор, развитие внутрипеченочного холестаза, головная боль, "пелена" перед глазами. При увеличении продолжительности интервала P-Q и/или комплекса QRS, а также при появлении выраженной брадикардии необходимо снизить дозу. Прием препарата следует немедленно прекратить, если на второй-четвертой неделе обнаруживается повышение температуры тела, зуд, желтушное окрашивание склер, потемнение мочи, светлый кал.

События указания. При одновременном приеме праймалина битартрата и сердечных гликозидов возможно взаимное усиление отрицательных хроно- и дромотропных эффектов; в то же время отрицательное инотропное действие праймалина битартрата нивелируется сердечными гликозидами.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Хинидин	Снижение скорости элиминации, что приводит к увеличению в 2 раза концентрации праймалина битартрата в плазме крови

Прокаинамид (международное название — procainamide)

Фирменные названия: Novocainamide, Новокаинамид-Дарница.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,25 и 0,5 г; 10 % раствор в ампулах по 5 и 10 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Прокаинамид, так же как и препараты данного класса антиаритмических средств, затрудняет входение ионов Ca^{2+} и Na^{+} внутрь миокардиоцитов и выход ионов K^{+} . Следствием этого является снижение скорости развития диастолической деполяризации клеток синусового узла и замедление ритма сокращений сердца. Понижает возбудимость и проводимость сердечной мышцы, подавляет образование импульсов в очагах автоматизма, обладает местноанестезирующим действием.

При приеме внутрь препарат хорошо всасывается; максимальная концентрация в крови создается в среднем через 1 ч после приема. Биодоступность препарата колеблется от 75 до 96 %, что связано с биотрансформацией в ЖКТ и печени. Препарат быстро распределяется в крови и тканях. Почки экскретируют 40-60 % неизмененного препарата, остальная часть прокаинамида превращается в печени в N-ацетилновокаинамид, который также обладает противоритмической активностью.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Желудочковые и наджелудочковые аритмии: экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, а также пароксизм мерцательной аритмии или трепетание предсердий.

П р и м е н е н и е. Для купирования желудочковой экстрасистолии назначают внутрь по 0,25-1,0 г, далее по 0,25-0,5 г каждые 3-6 ч. При пароксизмальной желудочковой тахикардии вводят внутривенно 0,2-0,5 г со скоростью инфузии 0,05-0,1 г в минуту (под контролем АД) до купирования пароксизма. При мерцательной аритмии или трепетании предсердий — внутрь 1,0-1,5 г однократно, затем по 0,5-1,0 г каждые 2 ч (не более 4,0 г в сутки) до купирования пароксизма.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Тяжелая сердечная недостаточность, АВ-блокада, кардиогенный шок, выраженная почечная недостаточность, аритмия, связанная с гликозидной интоксикацией.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Могут наблюдаться слабость, тошнота, рвота, горечь во рту, головная боль, нарушение сна.

При быстром внутривенном введении возможно развитие коллапса, внутрисердечной блокады, асистолии.

О с о б ы е у к а з а н и я. Не рекомендуется применять препарат при выраженном атеросклерозе. В связи с возможным угнетением сократительной способности миокарда и понижением АД следует с большой осторожностью применять препарат при инфаркте миокарда.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аминогликозиды	Возможно развитие выраженной мышечной слабости
Антиаритмические средства	Усиление действия антиаритмических препаратов
Антигипертензивные средства	Усиление антигипертензивного действия
Ацетазоламид	Усиление действия прокаинамида
Бретилий тозилат	Усиление токсичности бретилия тозилата
Канамицин	Возможно развитие выраженной мышечной слабости
Миорелаксанты	Усиливается действие миорелаксантов
М-холиноблокаторы	Усиление действия М-холиноблокаторов
Неомицин	Возможно развитие выраженной мышечной слабости
Низатидин	Усиление действия и токсичности прокаинамида
Никардипин	Возможно усиление действия и токсичности обоих препаратов
Пимозид	Возрастание риска нарушений сердечного ритма
Пропафенон	Возможно усиление действия и токсичности обоих препаратов
Цизаприд	Возрастание риска гематотоксического действия
Циметидин	Усиление действия прокаинамида
Цитостатики	Усиление действия цитостатиков

Хинидин (международное название — quinidine)

Фирменные названия: Kinidin durules (содержит 0,25 г хинидина бисульфата, что эквивалентно 0,2 г хинидина сульфата), Novoquinidine, Apo-Quinidine.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,2 г.

Фармакологические свойства. Алколоид, содержащийся в коре хинного дерева; в медицинской практике используется в виде сульфата. Первоначально использовался лишь как противомаларийное средство, но применение в этом качестве выявило эффективность препарата при фибрилляции предсердий. В дальнейшем австралийский кардиолог Wenckebach подтвердил это наблюдение, что определило использование хинидина в качестве противоаритмического средства. Препарат оказывает преимущественно угнетающее действие на миокард, в частности, снижает возбудимость, уменьшает скорость проведения импульсов и сократимость миокарда; подавляет транспорт ионов через “быстрые” натриевые каналы клеточной мембраны миокардиоцитов; снижает максимальную скорость деполяризации (фаза 0) и, как следствие, увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Отрицательный инотропный эффект хинидина обусловлен ингибированием Na^+ - Ca^{2+} -обмена (из-за уменьшения входа натрия в миокардиоциты), а также благодаря блокаде входа Ca^{2+} по медленным каналам. Его прямое действие на миокард сочетается с непрямым ваголитическим (антихолинергическим) действием.

Для фармакокинетики препарата характерны быстрая и полная абсорбция после приема внутрь; биодоступность — 70-80 %; достижение пика концентрации — через 1,5 ч после приема. Пиковая концентрация хинидина дурулес достигается через 4 ч после приема за счет постепенного высвобождения активного вещества. Около 80 % хинидина биотрансформируется в печени, 20 % выводится в неизменном виде с мочой.

Показания к применению. Желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая и желудочковая тахикардия; профилактика рецидивов фибрилляции предсердий.

Применение. Назначают обычно по 0,2 г натошак, а затем (по Е.И. Чазову) по 0,2-0,3 г через каждые 3-4 ч. Суточная терапевтическая доза в стационаре 1,2-2,0 г, редко повышается до 4,0 г. В дальнейшем назначают поддерживающие дозы. В амбулаторных условиях назначают по 0,1-0,4 г 3-5 раз в день.

Противопоказания. Неполная или полная AV-блокада, тромбоцитопения, удлиненный интервал Q-T на ЭКГ, дигиталисная интоксикация, беременность.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, тромбоцитопения, артериальная гипотензия, брадикардия, крапивница, фотосенсибилизация, волчаночноподобный синдром.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкалоиды раувольфии	Возможно развитие нарушений сердечного ритма. Повышение кардиодепрессивного действия
Антагонисты кальция	Усиление эффектов хинидина; необходимость уменьшения дозы хинидина на 30-50 %
Антациды	Повышение токсичности хинидина
Антигипертензивные препараты	Усиление антигипертензивного действия
Антикоагулянты (производные кумарина)	Усиление антикоагулянтного действия производных кумарина
Антихолинэстеразные средства	Возможно развитие трепетания и фибрилляции желудочков сердца
Ацетазоламид	Повышение токсичности хинидина
Барбитураты	Ускорение метаболизма хинидина и снижение его концентрации в плазме крови
β -адреноблокаторы	Возможно развитие выраженной брадикардии
β -адреномиметики	Опасность развития серьезных нарушений сердечного ритма
Бретилий тозилат	Снижение действия бретилия тозилата
Гликозиды наперстянки	Повышение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови, что связано со снижением их почечной экскреции вследствие увеличения реабсорбции в почечных канальцах. Возможно развитие выраженной брадикардии
Дапсон	Возрастание риска гематотоксического действия
Миорелаксанты	Усиление действия миорелаксантов

Клиническая фармакология
антиаритмических лекарственных средств

М-холиноблокаторы	Усиление действия М-холиноблокаторов
Натрия бикарбонат	Повышение токсичности хинидина
Пароксетин	Усиление действия хинидина
Пимозид	Возможно развитие нарушений сердечного ритма
Препараты, содержащие калий	Повышение токсичности хинидина
Производные фенотиазина	Возможно усиление действия хинидина
Ранитидин	Возможно появление желудочковых экстрасистол
Рифампицин	Ускорение метаболизма хинидина, снижение его концентрации в плазме крови
Сердечные гликозиды	Увеличение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови
Фенитоин	Снижение эффективности хинидина
Цизаприд	Снижение эффективности хинидина
Циметидин	Усиление эффективности хинидина. Снижение элиминации хинидина, увеличение его концентрации в плазме крови
Цитраты	Повышение токсичности хинидина

8.1.2. Антиаритмические лекарственные средства класса IV

Лидокаин (международное название — lidocaine)

Фирменные названия: Xylocaine, Lignom, Lidocaine 1 %, Lidocaine 2 %, Lidocaine, Lidocain, Lidocaine hydrochloride, Lidocaton, Neo-Lidocaton.

Форма выпуска: 0,5 %; 1 %; 2 %; 5 % и 10 % в ампулах.

Фармакологические свойства. Лидокаин относится к производным ацетанилида. Блокирует натриевые каналы миокардиоцитов. В миокарде подавляет автоматизм эктопических очагов, главным образом, в желудочках; практически не угнетает проводимость и сократимость миокарда. Способствует выходу ионов калия из клеток миокарда и ускоряет процесс реполяризации клеточных мембран, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода.

При парентеральном применении растворов лидокаина абсорбция зависит от места инъекции и дозы препарата. Наиболее высокий уровень концентрации в плазме крови достигается при внутривенном введении через 5 мин. Распределяется во всех тканях, прежде всего в органах, хорошо снабжаемых кровью: сердце, почках, мозге, печени, селезенке, затем — в жировой и мышечной тканях. Связывание с белками плазмы — около 50 %. Активно метаболизируется в печени; метаболиты элиминируют с мочой, незначительная часть подвергается внутрипеченочной циркуляции. Период полувыведения лидокаина — 1-3 ч.

Показания к применению. Лечение и профилактика желудочковых аритмий (экстрасистолия, тахикардия, трепетание, фибрилляция), в том числе в остром периоде инфаркта миокарда; имплантация искусственного водителя ритма, гликозидная интоксикация, наркоз.

Применение. В качестве противоаритмического средства лидокаин вводят внутривенно: вначале струйно (в течение 3-4 мин) в дозе 0,05-0,1 г (в среднем в дозе 0,08 г), после чего продолжают вводить капельно в среднем по 0,002 г в минуту. Продолжительность инфузии зависит от состояния больного и результатов применения препарата. Для инфузии разводят 2 % раствор лидокаина в изотоническом растворе натрия хлорида (для получения раствора, содержащего 0,002 г в 1 мл, разводят 6 мл 2 % раствора лидокаина в 60 мл изотонического раствора натрия хлорида). Общее количество раствора, вводимого в течение суток, должно составлять около 1200 мл. Лидокаин назначают также вначале внутривенно струйно в дозе 0,08 г и одновременно внутримышечно в дозе 0,4 г (4 мл 10 % раствора); затем через каждые 3-4 ч — внутримышечно по 0,2-0,4 г (2-4 мл 10 % раствора препарата).

Противопоказания. Синдром слабости синусового узла у больных пожилого возраста, выраженная брадикардия, АВ-блокада II и III степени (за исключением случаев, когда введен зонд для стимуляции желудочков), кардиогенный шок, выраженное нарушение функции печени, повышенная чувствительность к препарату.

Ограничения к применению. Беременным и кормящим женщинам препарат назначается только по жизненным показаниям.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, сонливость, шум в ушах, онемение языка и слизистой полости рта, артериальная гипотония, брадикардия, нарушения проводимости; редко — возбуждение, эйфория, дезориентация, тремор, судороги.

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, в 1997-2003 гг. в Украине зарегистрированы 39 случаев ПД при медицинском введении лидокаина гидрохлорида. Учитывая путь введения, 30,7 % случаев наблюдались при проведении инфильтрационной анестезии, 20,5 % — при внутривенном введении; парабульбарный, подкожный и эпидуральный пути введения составили соответственно по 5,15 %, а внутривенный, трансцервикальный, внутриглазной, интраназальный и аппликационный — по 2,56 %.

Среди всех случаев ПД преобладали серьезные предсказуемые (64,1 %). Среди системных поражений преобладали аллергические реакции (41 %): анафилактический шок — 18,7 %, анафилактическая реакция — 6,2 %, отек Квинке и ангионевротический отек — по 12,5 %, в том числе аллергические дерматиты.

О с о б ы е у к а з а н и я. При применении лидокаина необходимо помнить о возможности развития серьезных ПР, поэтому следует внимательно собирать анамнез пациента, в первую очередь аллергологический, и учитывать возможные осложнения фармакотерапии.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аймалин, амиодарон, хинидин	Усиление кардиодепрессивного действия
Барбитураты	Снижение действия лидокаина за счет усиления его метаболизма
β-адреноблокаторы	Снижение метаболизма лидокаина в печени; усиление его резорбтивных эффектов (в том числе токсических). Необходимость снижения дозы лидокаина
Верапамил	Усиление кардиодепрессивного действия
Дигитоксин	Ослабление кардиотонического действия дигитоксина

Дитилин	Возможно угнетение дыхания
Курареподобные препараты	Усиление миорелаксации (возможен паралич дыхательных мышц)
Полимиксин В	Угнетение нервно-мышечной передачи (необходимо контролировать функцию дыхания)
Прокаинамид	Возбуждение ЦНС (возможны галлюцинации)
Противоэпилептические средства	Снижение метаболизма лидокаина в печени; усиление его резорбтивных эффектов (в том числе токсических). Необходимость снижения дозы лидокаина
Седативные, снотворные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Средства для общей анестезии	Усиление угнетающего действия средств для общей анестезии на дыхательный центр. Опасность остановки дыхания
Циметидин	Повышение концентрации лидокаина в плазме крови

Мексилетин (международное название — mexiletin)

Фирменные названия: Mexitil, Mexitil depot, Ritalmex.

Ф о р м а в ы п у с к а: капсулы по 0,05, 0,2 и 0,25 г; капсулы ретард 0,36 г; 2,5 % раствор в ампулах по 10 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Блокирует натриевые каналы мембран миокардиоцитов; уменьшает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в волокнах Пуркинье, подавляет их автоматизм.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков (в том числе в остром периоде инфаркта миокарда).

П р и м е н е н и е. В неотложных ситуациях препарат вводят внутривенно капельно или струйно. Начальная доза составляет 0,00017 г на кг/мин (при массе тела пациента 75 кг это соответствует введению содержимого 3/4 ампулы в течение 15 мин). В дальнейшем в течение 3 ч проводят введение в дозе 0,00003 г на кг/мин, что соответствует 0,45 г препарата при массе тела пациента 75 кг. После этого до 12 ч или более вводят препарат в дозе 0,0375 г в час. При переходе на пероральное лечение первую дозу мексилетина 0,2 г назначают за 1 ч до окончания вливания.

Средняя суточная поддерживающая доза при пероральном применении составляет 0,6 г (0,72 г для капсул ретард); максимальная суточная доза — 1,2 г. Кратность назначения для капсул обычной продолжительности действия — 3-4 раза в сутки, для капсул ретард — 2 раза в сутки.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, артериальная гипотония, кардиогенный шок, ХСН. Должна соблюдаться осторожность при назначении препарата больным с миастенией, эпилепсией, нарушениями функции печени и почек, АВ-блокадой II и III степени, синдромом WPW.

Ограничения к применению. Беременным и кормящим женщинам назначается только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, нарушение вкуса, сонливость, нарушение артикуляции, атаксия, тремор, парестезии; редко — брадикардия, артериальная гипотония, аритмогенное действие (мерцание предсердий, желудочковая экстрасистолия), тромбоцитопения.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Анальгетики опиоидные	Замедление абсорбции мексилетина
Антагонисты H ₂ -рецепторов гистамина	Замедление абсорбции мексилетина
Антациды	Замедление абсорбции мексилетина
Ацетазоламид	Возможно замедление выведения мексилетина
β-адреноблокаторы	Усиление действия мексилетина
Ганглиоблокаторы	Замедление абсорбции мексилетина
Лидокаин	Повышение токсичности лидокаина
Метоклопрамид	Увеличение абсорбции мексилетина
M-холиноблокаторы	Замедление абсорбции мексилетина
Натрия бикарбонат	Возможно замедление выведения мексилетина
Никардипин	Возможно усиление действия и токсичности обоих препаратов
Пропафенон	Усиление действия обоих препаратов и возрастание риска токсичности

Рифампицин	Снижение концентрации мексилетина в плазме крови за счет ускорения его биотрансформации
Салуретические диуретики	Снижение экскреции мексилетина
Снотворные и седативные средства	Замедление абсорбции мексилетина
Стимуляторы перистальтики	Замедление абсорбции мексилетина
Теofilлин	Повышение уровня теofilлина в плазме крови
Фенитоин	Снижение концентрации мексилетина в плазме крови за счет ускорения его биотрансформации
Фенобарбитал	Снижение действия мексилетина

Фенитоин (международное название — phenytoin)

Фирменное название: Diphenine.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,149 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат больше известен под названием дифенин. Как уже отмечалось (см. гл. 6), дифенин в основном используется при отравлении сердечными гликозидами, поскольку в отличие от всех противоаритмических средств именно он значительно улучшает проводимость через атриоventрикулярный узел.

Дифенин хорошо (но довольно медленно) всасывается в ЖКТ; биодоступность — 98 %. Максимальная концентрация в крови — через 6-12 ч после приема. В плазме крови препарат связывается с белками на 87-93 %; связывание с белками уменьшается при почечной недостаточности. Около 90 % введенного препарата биотрансформируется; в неизменном виде выводится около 5 % принятой дозы дифенина.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Желудочковая экстрасистолия.

П р и м е н е н и е. Доза взрослого обычно составляет по 1/2-1 таблетке 2-3 раза в сутки; максимальная суточная доза — 8 таблеток. Детям до 5 лет назначают по 1/4 таблетки 2 раза в сутки, 5-8 лет — по 1/4 таблетки 3-4 раза в сутки, старше 8 лет — по 1/2-1 таблетке 2 раза в сутки.

Противопоказания. Нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия.

Побочные эффекты. Возбуждение, головокружение, лихорадка, затруднение дыхания, тошнота, рвота, тремор, атаксия, кожные аллергические реакции.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антагонисты кальция (производные дигидропиридина)	Вытеснение дифенина из связи с белками плазмы крови, увеличение свободной фракции дифенина в плазме крови
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Замедление биотрансформации дифенина, возможно усиление его побочных эффектов
Ацетисалициловая кислота, бутадион	Вытеснение дифенина из связи с белками плазмы крови, увеличение свободной фракции дифенина в плазме крови
β -адреноблокаторы	Усиление отрицательного инотропного эффекта β -адреноблокаторов
Дисульфирам	Замедление биотрансформации дифенина, возможно усиление его побочных эффектов
Изониазид	Замедление биотрансформации дифенина, возможно усиление его побочных эффектов
Карбамазепин	Ускорение биотрансформации дифенина
Левомецетин	Замедление биотрансформации дифенина, усиление его противоаритмического действия
Сибазон, хлозепид	Замедление биотрансформации дифенина, усиление его противоаритмического действия
Фенобарбитал	Ускорение биотрансформации дифенина, снижение его концентрации в плазме крови
Хлорамфеникол	Замедление биотрансформации дифенина, возможно усиление его побочных эффектов

8.1.3. Антиаритмические лекарственные средства класса IC

Флекаинид (международное название — flecainidum)

Фирменное название: Тамбокор.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Фармакологические свойства. Относится к группе антиаритмических средств класса IC. Снижает возбудимость, скорость проведения и автоматизм вследствие замедления проведения в предсердиях, AV-узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье, а также вызывает значимое увеличение рефрактерного периода. Обладает слабым или умеренно выраженным отрицательным инотропным эффектом, местноанестезирующей активностью.

Абсорбция в пищеварительном тракте почти полная, при одновременном приеме с пищей или антацидными средствами не изменяется. Связывание с белками плазмы крови умеренное (до 40 %). Биотрансформируется в печени. Период полувыведения — около 20 ч (12-27 ч); увеличивается при нарушении функции почек или печени при застойной сердечной недостаточности. Кроме того, элиминация существенно замедляется, если рН мочи составляет 8 или выше (например, при почечном канальцевом ацидозе, строгой вегетарианской диете). Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема достигается в среднем через 3 ч (от 1 до 6 ч). Стабильная концентрация в плазме крови достигается через 3-5 дней от начала курсового применения. Около 30 % экскретируется с мочой в неизменном виде, 5 % выводится с калом. Флекаинид проникает в грудное молоко в концентрациях, в 4 раза превышающих соответствующие концентрации в плазме крови. Период полувыведения флекаинида у людей пожилого возраста иногда может несколько увеличиваться, хотя изменения режима введения при этом не требуется.

Показания к применению. Препьюреждение пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, пароксизмальной фибрилляции/трепетания предсердий, предупреждение и купирование документированных, угрожающих жизни, желудочковых аритмий, таких как стойкая желудочковая тахикардия.

Применение. Предшествующую антиаритмическую терапию следует прекратить до начала лечения флекаинидом в срок, равный 2-4 периодам полувыведения (исключая лидокаин, который может быть использован для промежуточного лечения).

Иногда больным с непереносимостью или недостаточной эффективностью применения флекаинида с 12-часовым интервалом его можно назначать каждые 6 ч.

В связи с длительным периодом полувыведения повышать дозы флекаинида следует не чаще 1 раза в 4 дня. Лечение рекомендуется начинать в условиях стационара, поскольку существует риск аритмогенного действия флекаинида.

При лечении пароксизмальной наджелудочковой тахикардии препарат назначают внутрь по 50 мг каждые 12 ч, при необходимости каждые 4 дня дозу повышают на 50 мг 2 раза в сутки.

При стойкой желудочковой тахикардии начальная доза составляет 100 мг каждые 12 ч, при необходимости и с учетом переносимости каждые 4 дня дозу повышают на 50 мг 2 раза в сутки.

Больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 35 мг/мин на 1,73 м² поверхности тела или меньше) рекомендуется начальная доза 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг каждые 12 ч, дозу следует корректировать на основании результатов частого определения концентрации флекаинида в плазме крови. У больных с менее выраженным нарушением функции почек можно использовать флекаинид в начальной дозе 100 мг каждые 12 ч.

Максимальная доза для взрослых при пароксизмальных наджелудочковых аритмиях — до 300 мг/сут, при стойкой желудочковой тахикардии — до 400 мг/сут.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к флекаиниду; AV-блокада I-II степеней при отсутствии электрокардиостимулятора или блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки (бифасцикулярная блокада) при отсутствии электрокардиостимулятора (риск развития полной поперечной блокады сердца).

Относительные противопоказания. Кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность, нарушение функции печени, гипокалиемия или гиперкалиемия, инфаркт миокарда в анамнезе с последующим нарушением функции левого желудочка, нарушение функции почек, синдром слабости синусного узла.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении больным с постоянным электрокардиостимулятором или временными стимулирующими электродами, поскольку флекаинид повышает порог возбуждения эндокарда; его не следует назначать больным с высоким порогом возбуждения или непрограммируемыми электрокардиостимуляторами до тех пор, пока не будет подобран подходящий стимулятор.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Развитие или увеличение выраженности имеющихся желудочковых или наджелудочковых аритмий, застойная сердечная недостаточность, AV-блокада I-II степеней; редко — синусовая брадикардия, временное прекращение активности (пауза) или полная “остановка” синусового узла. Проаритмогенное действие флекаинида дозозависимо, частота развития аритмий повышается при уровне флекаинида в плазме крови выше 0,7-1 мкг/мл, их частота выше у больных с застойной сердечной недостаточностью. Выражены также головокружения, боль в области сердца, тремор. Реже отмечают нарушение функции печени (желтушность склер или кожи), запор, тошнота, кожная сыпь, гастралгия, нечеткость зрения или пятна перед глазами, чувство тревоги, депрессия, головная боль, повышенная утомляемость и общая слабость.

О с о б ы е у к а з а н и я. Флекаинид не используют для лечения постоянной формы фибрилляции предсердий, поскольку при этом повышается риск развития желудочковых аритмий, таких как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков.

Больные с повышенной чувствительностью к местноанестезирующим средствам группы амидов иногда могут иметь повышенную чувствительность и к флекаиниду.

Необходима осторожность при управлении транспортными средствами или при выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, из-за возможного головокружения при приеме флекаинида.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антиаритмические средства	Аддитивное кардиодепрессивное действие
Амиодарон	Повышение концентрации флекаинида в плазме крови вдвое

β-адреноблокаторы	Аддитивный отрицательный инотропный эффект
Пропранолол	Повышение в плазме концентрации обоих ЛС
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития лейкопении и тромбоцитопении
Дигоксин	Преходящее повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови

8.2. Класс II. β-адреноблокирующие лекарственные средства

Клинико-фармакологическая характеристика β-адреноблокаторов представлена в гл. 2. Рассмотрим аспекты использования β-адреноблокаторов как противоаритмических средств. Ослабление симпатических влияний на сердце способствует увеличению мембранного потенциала, т.е. увеличению электроотрицательности миокардиоцитов (в первую очередь, проводящей системы). Увеличение диапазона между мембранным потенциалом и порогом возбудимости приводит к тому, что диастолическая деполяризация клеток становится более продолжительной и ритм сердечных сокращений замедляется. Также замедляется проводимость миокарда (преимущественно в атриовентрикулярном узле). β-адреноблокаторы также способствуют угнетению инотропной функции миокарда.

Пропранолол используют при синусовой тахикардии (в том числе при гипертиреозе), наджелудочковой тахикардии, тахисистолической форме мерцания предсердий, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. При пароксизмальных нарушениях сердечного ритма (в частности, при тиреотоксическом кризе) в качестве неотложной терапии препарат назначают внутривенно струйно медленно (в течение 1 мин) в начальной дозе 0,001 г; затем через 2 мин вводят ту же дозу повторно. При отсутствии эффекта вводят повторно до достижения максимальной дозы 0,01 г (под контролем АД и ЭКГ); для пациентов, находящихся в состоянии наркоза, эта доза равна 0,05 г. В таблетированной форме препарат назначается в разовой дозе

0,01-0,04 г 3-4 раза в сутки; максимальная суточная доза при аритмиях составляет 0,24 г.

Надолол используют главным образом при синусовой тахикардии (в том числе при гипертиреозе). Назначают обычно по 0,04 г 1 раз (иногда 2) в сутки.

Соталол эффективен при суправентрикулярной тахикардии, в том числе при синдроме WPW. Назначают с начальной дозы 0,04-0,08 г 2-3 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 0,16 г 2-3 раза в сутки.

Оксспренолол применяют при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, а также нарушениях сердечного ритма при передозировке сердечных гликозидов. Назначают внутрь с начальной дозы 0,02 г 3 раза в день. При необходимости суточную дозу увеличивают до 0,08-0,12 г.

Пиндолол используют при наджелудочковых нарушениях ритма (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия). Для профилактики аритмий пиндолол назначают в суточной дозе 0,01-0,03 г, обычно разделенной на 2-3 приема. Парентерально препарат вводят только в неотложных случаях в условиях стационара, в основном для купирования пароксизмальных аритмий. Вводят внутривенно медленно в начальной дозе 0,0004 г (2 мл). В дальнейшем — по 1 мл (0,0002 г) с интервалами по 20 мин до максимальной дозы 0,0012 г (6 мл). При этом необходимо мониторинг ЧСС и АД.

Атенолол эффективен при синусовой тахикардии; используют также для профилактики наджелудочковых тахиаритмий. Назначают в начальной дозе 0,05 г 1 раз в сутки; при недостаточной выраженности эффекта дозу увеличивают до 0,1-0,15 г в сутки. Максимальная суточная доза — 0,2 г, которая может быть разделена на 2 приема.

Метопролол назначают при наджелудочковой тахикардии, экстрасистолии в суточной дозе 0,1 г в 2-3 приема; при недостаточной выраженности эффекта суточную дозу постепенно увеличивают до 0,2 г. Для купирования пароксизмальной тахикардии вводят внутривенно в разовой дозе 0,002-0,005 г со скоростью 0,001 г в минуту. При отсутствии эффекта введение можно повторить через 5 мин. Максимальная доза при внутривенном введении — 0,015-0,02 г. После купирования аритмии переходят на назначение препарата внутрь в дозе 0,05 г 4 раза в сутки, прием

первой дозы назначают через 15 мин после прекращения парентерального введения.

Талинолол показан для купирования и профилактики пароксизмальных нарушений ритма. При острых нарушениях сердечного ритма препарат вводят внутривенно медленно (со скоростью 2 мл в минуту) в дозе 0,01 г. При необходимости введение можно повторить через 10 мин. Максимальная суточная доза — 0,06 г (в виде нескольких введений при условии строгого контроля ЭКГ). Для профилактики нарушений сердечного ритма назначают перорально в суточной дозе 0,15 г; максимальная суточная доза — 0,3 г.

Ацебутолол в основном используют при нарушениях сердечного ритма у больных с артериальной гипертонией (в том числе при сочетании с ИБС), а также после аортокоронарного шунтирования. Суточная доза препарата в этом случае составляет 0,4-0,8 г в два приема.

8.3. Класс III. Лекарственные средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия

Препараты, относящиеся к данной группе противоаритмических средств (амиодарон и бретилий тозилат) угнетают K^+ -проводимость мембран клеток миокарда и уменьшают выход калия из миокардиоцитов. В результате замедляется скорость реполяризации, т.е. удлиняется задний фронт потенциала действия.

Увеличение продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода способствует понижению возбудимости и автоматизма сердца. Кроме того, амиодарон неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы, а бретилий тозилат демонстрирует свойства симпатолитика. Угнетение симпатической иннервации сердца также способствует понижению его возбудимости и автоматизма. На проводимость и сократимость эти средства оказывают влияние в значительно меньшей степени. Одним из свойств этих препаратов является способность снижать АД.

Амиодарон, помимо калиевых каналов, блокирует (в меньшей степени) кальциевые и натриевые каналы. Урежение ЧСС способствует снижению потребности миокарда в кислороде (антиангинальное действие — см. гл. 4).

Как противоаритмическое средство используется для лечения и профилактики пароксизмальных нарушений ритма — наджелудочковой тахикардии (в том числе при синдроме WPW), желудочковой тахикардии, трепетании предсердий, синусовой тахикардии, экстрасистолии (наджелудочковой и желудочковой).

Для купирования пароксизмальных нарушений ритма препарат вводят внутривенно струйно медленно в разовой дозе 0,005 г на килограмм массы тела. После струйного введения переходят на капельную инфузию в дозе 0,15-0,3 г в 250-500 мл 5 % раствора глюкозы; продолжительность инфузии — от 20 мин до 2 ч. Лечение пароксизмальных аритмий можно начинать с капельного введения амиодарона. Внутривенное введение препарата можно проводить в течение 3 дней (по 0,6-1,2 г 1 раз в сутки). Затем следует перейти на пероральное назначение препарата — в первые 8-14 дней — по 1 таблетке 2-3 раза в день, в дальнейшем по 1 таблетке в сутки (с перерывами). Детям назначают в начальной суточной дозе 0,008-0,01 г на килограмм массы тела в течение 8-14 дней, затем переходят на поддерживающую дозу.

Бретилий тозилат (международное название — bretylium tosilate)

Фирменные названия: Bretylate, Ornid.

Ф о р м а в ы п у с к а: 0,5 % раствор в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. В Украине этот препарат больше известен под названием орнид. Препарат обладает симпатолитической активностью, обусловленной блокированием высвобождения НА из пресинаптических нервных окончаний, что способствует уменьшению влияния нейромедиатора на адренорецепторы; блокирующего влияния на адренорецепторы орнид не оказывает.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Препарат более эффективен при аритмиях желудочкового происхождения; используется для лечения и профилактики желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии (особенно в остром периоде инфаркта миокарда).

П р и м е н е н и е. Вводят орнид внутривенно струйно в начальной дозе 0,005 г на килограмм массы тела. При отсутствии

клинического эффекта в течение 5 мин после введения препарат назначают повторно в той же дозе, либо увеличивают ее до 0,01 г на килограмм массы тела. Препарат можно также вводить внутривенно капельно со скоростью 0,001-0,002 г в минуту или внутримышечно в дозе 0,005-0,01 г на килограмм массы тела каждые 6-8 ч. У больных с нарушением функции почек скорость внутривенной капельной инфузии зависит от степени нарушения функции почек. При клиренсе креатинина 40-90 мл/мин скорость введения составляет 0,01-0,04 г в час; при клиренсе креатинина 10-40 мл/мин — 0,002-0,01 г в час; при клиренсе менее 10 мл/мин — 0,0006-0,002 г в час.

Противопоказания. Феохромоцитомы, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипотония, коллапс, тяжелая почечная недостаточность, стеноз устья аорты, тяжелые формы легочной гипертензии, беременность и лактация.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться ортостатическая гипотония, слабость, тошнота, рвота, тахикардия, набухание слизистой оболочки носа, болезненность околоушных желез, чувство жара; редко — некроз в месте внутримышечной инъекции (для профилактики некроза следует вводить не более 5 мл и менять место инъекции). Парентеральное введение орнида может способствовать обострению желудочковых тахиаритмий, вызванных препаратами наперстянки. В начале внутривенного введения возможно повышение АД.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Добутамин	Увеличение прессорного действия добу-тамина
Норэпинефрин	Увеличение прессорного действия норэпи-нефрина
Сердечные гликозиды	Парентеральное введение бретилия тозилата на фоне применения сердечных гли-козидов может вызвать развитие желу-дочковых тахиаритмий

8.4. Класс IV. Антагонисты кальция

Подробная клинико-фармакологическая характеристика антагонистов кальция представлена в гл. 2. Антагонисты кальция широко применяются в качестве противоаритмических средств. Чаще используется верапамил. Они угнетают входящий в кардиомиоциты медленный кальциевый ток, что способствует снижению функции калиевых каналов, активируемых ионами кальция. В результате выход K^+ из миокардиоцитов затрудняется; увеличивается эффективный рефрактерный период, замедляется диастолическая деполяризация. Это определяет снижение возбудимости и автоматизма (главным образом, синусового узла), а также проводимости (в большей степени в атриовентрикулярном узле). Проведение к желудочкам частых импульсов от узла первого порядка уменьшается и способствует восстановлению ритмической деятельности желудочков (особенно при трепетании и мерцании предсердий) и нормализации гемодинамики.

Верапамил применяется при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, трепетании/мерцании предсердий (тахиаритмический вариант), наджелудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии на фоне ИБС.

Для купирования пароксизмальных нарушений ритма верапамил вводят внутривенно струйно медленно (в течение 2-5 мин) в дозе 0,005-0,01 г под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. При отсутствии клинического эффекта препарат можно ввести повторно через 20-30 мин в той же дозе. Для поддерживающего терапевтического эффекта можно проводить капельное введение верапамила в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы; скорость введения — 0,005-0,001 г. Максимальная суточная доза составляет 0,1 г; у пациентов с печеночной недостаточностью дозу сокращают на 50 %. Внутривенное введение препарата детям грудного и младшего возраста проводят только в условиях стационара. Суточная доза зависит от возраста: для детей первого месяца жизни — 0,00075-0,001 г; первого года жизни — 0,00075-0,002 г; 1-5 лет — 0,002-0,003 г; 6-14 лет — 0,0025-0,005 г. Взрослым пациентам верапамил назначают в дозе 0,12-0,48 г; кратность назначения 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 0,48 г; превышение этой дозы возможно лишь в течение

короткого периода времени. Обычно при тахикардиях назначают по 0,08 г через каждые 3-4 ч.

Дилтиазем используется, как правило, для профилактики наджелудочковых аритмий: пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, мерцания предсердий, трепетания предсердий, экстрасистолии.

Назначают в начальной дозе по 0,06 г 3 раза в сутки или по 0,09 г 2 раза в сутки; при недостаточной эффективности дозу увеличивают до 0,18 г 2 раза в сутки. Пролонгированные формы препарата назначают 1-2 раза в сутки в зависимости от дозировки; максимальная суточная доза — 0,36 г.

8.5. Лекарственные средства других групп, применяемые при нарушениях ритма

8.5.1. Сердечные гликозиды

Клинико-фармакологическая характеристика сердечных гликозидов, а также механизм отрицательных хронотропного и дромотропного эффектов рассмотрены в гл. 7. В этом подразделе представлены данные об использовании сердечных гликозидов в качестве противоаритмических средств.

Дигитоксин назначают при постоянной форме тахисистолической мерцательной аритмии или трепетании предсердий, пароксизмальных наджелудочковых аритмиях. Режим дозирования: взрослым — внутрь по 0,00005-0,0001 г на прием 3-4 раза в сутки. Высшие дозы для взрослых: разовая — 0,0001 г, суточная — 0,0005 г.

Дигоксин эффективен при пароксизмальных наджелудочковых аритмиях (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и др.). В этих случаях препарат вводят внутривенно струйно по 1-4 мл 0,025 % раствора (0,00025-0,0001 г) в 10-20 мл 20 % раствора глюкозы; для внутривенного капельного введения ту же дозу дигоксина разводят 100-200 мл 5 % глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Ацетилдигоксин бета используют при тахисистолической форме мерцательной аритмии, а также для профилактики и лечения пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. При проведении быстрого насыщения назначают по 0,0002-0,0003 г 3 раза в сутки

в течение двух дней. При проведении медленного насыщения назначают по 0,0002- 0,0003 г в сутки обычно в течение четырех дней. Поддерживающая терапия — 0,0002-0,0003 г в сутки (желательно утром).

Ланатозид Ц показан при тахисистолической форме мерцательной аритмии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. При необходимости достижения терапевтического эффекта в течение суток дигитализацию проводят в быстром темпе; препарат в дозе 0,0008-0,0014 г, разделенной на два введения, вводят внутривенно или внутримышечно с интервалом 8 ч. Для проведения медленной дигитализации (терапевтический эффект достигается в течение 3-5 дней) 0,0006-0,0008 г в сутки вводят внутривенно или внутримышечно отдельно в трех дозах. При достижении насыщения переходят на поддерживающую дозу 0,0004 г в сутки (внутримышечно или внутривенно). При проведении насыщающей терапии перорально назначают в дозе 0,0015-0,002 г 3-4 раза в сутки или в растворе по 15-20 капель (0,0015-0,002 г) 3 раза в сутки. Для поддерживающей терапии назначают по 0,00025-0,00075 г 2 раза в сутки или по 5-15 капель 3 раза в сутки.

Метилдигоксин используют при наличии постоянной формы тахисистолической мерцательной аритмии или трепетания предсердий, а также при пароксизмальных наджелудочковых аритмиях. При проведении насыщающей терапии в умеренно быстром темпе препарат вводят внутривенно в дозе 0,0004 г в течение 3-5 суток или внутрь по 0,0002 г два раза в сутки. Лечение при медленной дигитализации проводят в поддерживающей дозе 0,0001-0,0003 г в 1-3 приема; насыщение при медленном темпе дигитализации достигается в течение 7-9 дней. Поддерживающая доза — 0,0001-0,0003 г в сутки.

Строфантин G эффективен при суправентрикулярной тахикардии и мерцательной аритмии. Используя средний темп дигитализации, вводят по 0,00025 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч; продолжительность периода насыщения в среднем составляет 2 дня. Суточная доза в период насыщения не должна превышать 0,001 г (4 мл раствора для инъекций). Поддерживающая доза — 0,00025 г (1 мл) в сутки.

Коргликон назначают при сердечной декомпенсации, осложненной тахисистолической формой мерцания предсердий; для купирования приступов пароксизмальной тахикардии. Препарат

вводят внутривенно медленно (в течение 5-6 мин); 0,5-1 мл разводят в 10-20 мл 20 % или 40 % раствора глюкозы. Нередко приходится вводить 2 раза в сутки (с интервалом 8-10 ч).

8.5.2. Лекарственные средства, содержащие ионы калия и магния

Ионы калия оказывают на сердце влияние, сходное с таковым *n. vagus*. При введении в организм ионов калия замедляется ЧСС и проводимость, а также понижается возбудимость и сократимость миокарда. В высоких дозах калий угнетает автоматизм, а замедление проводимости при использовании калия хлорида может быть настолько существенным, что развивается полная АВ-блокада. Ионы калия оказывают влияние на функции миокарда. Проникая внутрь миокардиоцитов, они могут создавать состояние гиперкалигемии, т.е. увеличения уровня калия в тканях, в частности в миокарде. В этом случае происходит увеличение мембранного потенциала кардиомиоцитов, что и влечет за собой нарушение перечисленных функций сердца. Проникновение K^+ в миокардиоциты (обеспечиваемое Na^+-K^+ -насосом, сопряженным с рецепторами инсулина) облегчается в присутствии инсулина и глюкозы (так называемая поляризирующая смесь, содержащая 4,0 г калия хлорида, 8 ЕД инсулина, 250 мл 10 % раствора глюкозы), либо в виде органических солей калия (калия и магния аспарагината).

Соли калия обычно эффективны при аритмиях, обусловленных низким содержанием K^+ в клетках миокарда, например, при длительном использовании мочегонных средств (“петлевых” или тиазидных диуретиков) или при передозировке сердечных гликозидов.

Противоаритмическая активность входящих в состав ионов магния, вероятнее всего, связана с их антагонизмом в отношении ионов Ca^{2+} , ингибирующих Na^+-K^+ -АТФазу сарколеммы миокардиоцитов и снижающих внутриклеточное содержание ионов калия.

8.6. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях проводимости миокарда

Угнетение проводящей функции миокарда обуславливает развитие брадиаритмий: синоаурикулярной, внутрипредсердной

и атриорвентрикулярной блокад. Атриовентрикулярная блокада I степени не требует лечения; также не требует коррекции АВ-блокада I степени на фоне миокардита, инфаркта миокарда, так как она не вызывает существенных нарушений гемодинамики. В то же время необходимо учитывать возможность ее усугубления и перехода во II-III степени, что обуславливает необходимость ЭКГ-контроля. Атриовентрикулярная блокада II степени Мобитц I также не нуждается в специальном медикаментозном лечении (при отсутствии приступов Морганьи-Эдемса-Стокса); осуществляется лечение основного заболевания.

При выявлении атриовентрикулярной блокады II степени Мобитц 2, когда существует угроза перехода в блокаду III степени (полная блокада), лечение осуществляют в стационаре, где решается вопрос об имплантации искусственного водителя ритма (временного или постоянного).

Медикаментозное лечение при атриовентрикулярной блокаде II-III степеней осуществляется средствами, изменяющими вегетативную иннервацию сердца: повышающими или имитирующими функцию адренергических нервов (β_1 - и β_2 -адреномиметики) или устраняющими влияние *n. vagus* на сердце (М-холинблокаторы).

Применение этих ЛС способствует уменьшению мембранного потенциала клеток миокарда и приближению его к уровню порога возбудимости. Это ускоряет диастолическую деполяризацию клеток синусового узла, а также других образований проводящей системы, и обеспечивает увеличение ЧСС и ускорение проводимости.

Нарушения внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимости не вызывают существенных изменений гемодинамики, что не требует их специальной медикаментозной коррекции. В этих случаях осуществляют лечение основного заболевания.

8.6.1. Блокаторы М-холинорецепторов

Взаимодействуя с М-холинорецепторами клеток исполнительных органов, в частности с М-холинорецепторами миокардиоцитов, М-холинблокаторы устраняют влияние медиатора парасимпатической иннервации ацетилхолина на сердце. В результате уменьшения холинергического влияния *n. vagus* на серд-

це М-холиноблокаторы увеличивают частоту сердечных сокращений, ускоряют атриовентрикулярную проводимость, несколько повышают возбудимость миокарда.

Атропин сульфат (международное название — atropine sulfate)

Фирменные названия: Atromed, Atropine, Atropin.

Форма выпуска: 0,1 % раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Атропин является алкалоидом, получаемым из растений *Atropa belladonna*. В результате уменьшения парасимпатических влияний на органы атропин, кроме кардиальных эффектов, вызывает уменьшение секреции слюнных, слезных, потовых, желудочных, бронхиальных желез, поджелудочной железы. Понижает тонус гладких мышц ЖКТ, желчных протоков и желчного пузыря, бронхов и мочевого пузыря. В высоких дозах оказывает возбуждающее влияние на кору головного мозга.

Атропин хорошо всасывается после подкожного и внутримышечного введения; частично метаболизируется в печени и частично экскретируется в неизменном виде почками. Атропин проникает через плацентарный барьер и экскретируется с молоком матери.

Показания к применению. В кардиологической практике — для лечения АВ-блокады II-III степеней, хотя следует отметить, что в конечном итоге эти больные нуждаются в имплантации искусственного водителя ритма.

Применение. Назначают препарат подкожно, внутримышечно или внутривенно по 0,00025-0,001 г (0,25-1 мл 0,1 % раствора) 1-2 раза в сутки.

Противопоказания. Глаукома, выраженные нарушения мочеиспускания при аденоме предстательной железы, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Сухость во рту, обстипация, затруднение мочеотделения, мидриаз, фотофобия, паралич accommodation.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антигистаминные средства	Усиление действия атропина

Клиническая фармакология

Аскорбиновая кислота	Снижение действия атропина. Не назначать большие дозы аскорбиновой кислоты
Атгапулгит	Снижение действия атропина
Галоперидол	Повышение внутриглазного давления
Дизопирамид	Усиление действия атропина
Ингибиторы МАО	Усиление действия атропина
Кетоконазол	Снижение абсорбции кетоконазола
Кортикостероиды для системного применения	Повышение внутриглазного давления
Миноксидил	Снижение действия миноксидила
М-холиноблокаторы	Усиление действия атропина
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление действия атропина
НПВП	Возрастание риска образования язвы желудка и кровотечения
Низатидин	Усиление действия низатидина
Окспренолол	Снижение антигипертензивного действия окспренолола
Органические нитраты	Повышение внутриглазного давления
Пенициллины	Усиление действия обоих препаратов
Пилокарпин	Потеря эффективности пилокарпина при лечении глаукомы
Препараты, содержащие калий	Возможно образование кишечных язв
Препараты, угнетающие ЦНС	Возрастание действия обоих препаратов
Противопаркинсонические средства	Усиление действия атропина
Сертралин	Усиление депрессивного действия обоих препаратов
Спиронолактон	Снижение действия спиронолактона
Трициклические антидепрессанты	Усиление действия атропина
Хинидин	Усиление действия атропина

Ипратропий бромид (международное название — ipratropium bromide; таблетки по 0,01 г)

Фирменное название: Итроп.

Форма выпуска: 0,05 % раствор в ампулах по 1 мл.

Фармакологические свойства. Ингаляционная форма препарата используется для профилактики и лечения бронхообструктивных заболеваний дыхательных путей (см. гл. 9).

Ипратропий бромид, блокируя М-холинорецепторы исполнительных органов вызывает выраженное и длительное увеличение ЧСС, а также способствует расширению бронхов, уменьшению секреции желез; в отличие от атропина не влияет на ЦНС.

Показания к применению. Синусовая брадикардия, преимущественно обусловленная влиянием блуждающего нерва, брадиаритмия с синоаурикулярной блокадой, АВ-блокада II-III степеней, брадисистолическая форма мерцания предсердий.

Применение. Лечение начинают с разового внутривенного введения 0,0005 г препарата (1 мл 0,05 % раствора) или приема внутрь 0,005-0,015 г (0,5-1,5 таблетки). При длительном применении препарат используют в дозе 0,01-0,015 г 2-3 раза в день.

Противопоказания. Глаукома, гипертрофия предстательной железы, I триместр беременности.

Побочные эффекты. Сухость во рту, потеря аппетита, запоры, нарушения аккомодации, повышение внутриглазного давления; возможно появление экстрасистолии.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Противопаркинсонические средства	Усиление антихолинергического действия ипратропия бромида
Хинидин	Усиление антихолинергического действия ипратропия бромида
Трициклические антидепрессанты	Усиление антихолинергического действия ипратропия бромида

8.6.2. β_1 - и β_2 -адреномиметики

Прямые адреномиметики — это катехоламины и их структурные аналоги.

β -адреномиметики — это вещества, которые не оказывают сколько-нибудь выраженного влияния на α -адренорецепторы.

К β -адреномиметикам относятся изадрин (в большей степени стимулирующий β_1 -, чем β_2 -адренорецепторы) и орципреналин (в несколько большей степени стимулирующий β_2 -, чем β_1 -адренорецепторы). Фенотерол является преимущественно β_2 -адреномиметиком. Активируя β_1 -адренорецепторы, расположенные на сарколемме миокардиоцитов, эти вещества увеличивают ЧСС, повышают силу сердечных сокращений, ускоряют атриовентрикулярную проводимость. Усиление этих процессов является следствием активации β_1 -адренорецепторов сердца и аденилатциклазы, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ в миокардиоцитах. Повышение концентрации цАМФ облегчает функционирование потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов миокардиоцитов, способствует увеличению поступления кальция внутрь клеток миокарда; следствием этого является положительное хроно-, ино- и дромотропное действие.

Изадреналин (международное название — isoprenaline)

Фирменные названия: Isadrine, Novodrin.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

Фармакологические свойства. Как β -адреномиметик оказывает бронхолитическое действие, уменьшает ОПСС за счет расширения сосудов брюшной полости и кожи. Под влиянием изадрина уменьшается почечный кровоток.

Показания к применению. В кардиологии — нарушения атриовентрикулярной проводимости, предупреждение приступов при синдроме Морганьи-Адамса-Стокса, АВ-блокада.

Применение. Для снятия АВ-блокады назначают под язык 1/2-1 таблетку до полного рассасывания 3-4 раза в сутки.

Противопоказания. I триместр беременности, индивидуальная непереносимость, стенокардия, тиреотоксикоз, атеросклероз.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Могут наблюдаться аритмия, тошнота, тремор рук, сухость во рту.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Амиодарон	Частично снижается антиаритмический эффект амиодарона. На фоне применения изопреналина уменьшается продолжительность периода рефрактерности дополнительного пути проведения у больных с WPW-синдромом

Орципреналин (международное название — *orciprenaline*)

Фирменное название: Alupent.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,02 г; 0,05 % раствор в ампулах по 1 и 10 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. По сравнению с изадрином более избирательно действует на β_2 -адренорецепторы бронхов, чем сердца и сосудов (в меньшей степени вызывает тахикардию и снижение артериального давления).

Аэрозольная форма орципреналина сульфата под названием **“Astmopent”** используется для профилактики и купирования бронхоспазма (см. гл. 9).

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. В кардиологической практике — АВ-блокада (в том числе с наличием приступов Морганьи-Эдамса-Стокса), брадикардия и остановка сердца, которые могут возникать при лечении β -адреноблокаторами и интоксикации препаратами наперстянки, а также в случаях, когда водитель ритма (пейсмекер) не показан или его нет в наличии.

П р и м е н е н и е. При длительном лечении и для профилактики приступов Морганьи-Эдамса-Стокса назначают внутрь по 0,01-0,02 г 6-10 раз в сутки. При неотложных состояниях (при нарушениях проводимости сердца) вводят подкожно или внутримышечно по 0,0005-0,001 г. В случае необходимости — внутривенно струйно медленно в дозе 0,00025-0,0005 г в 0,9 % растворе хлорида натрия или внутривенно капельно в дозе 0,005-0,01 г в 250 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора хлорида натрия;

скорость введения — 10-20 капель в минуту до появления отчетливого терапевтического эффекта (дозу и скорость введения определяют с учетом ЧСС).

Противопоказания. Гипертиреоз, субаортальный стеноз, мерцание желудочков.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться повышение или снижение АД, беспокойство, нарушение сна, тремор, дрожь, тошнота, рвота, судороги.

Особые указания. С осторожностью назначают больным с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Препарат не следует применять с другими адрено- и симпатомиметиками, осторожно применяют с ингибиторами MAO. β -адреноблокаторы ослабляют действие орципреналина.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Антидепрессанты	Усиление действия антидепрессантов
β -адреноблокаторы	Ослабление действия орципреналина

Вопросы и задания для самоконтроля

1. Какой из нижеперечисленных препаратов обладает антиаритмическим и антиангинальным эффектами:

- а) хинидин;
- б) амиодарон;
- в) новокаинамид;
- г) лидокаин;
- д) все перечисленные выше.

2. Больному в острый период инфаркта миокарда для купирования желудочковой аритмии необходимо назначить:

- а) новокаинамид;
- б) верапамил;
- в) лидокаин;
- г) ничего из перечисленного выше;
- д) все перечисленное выше.

3. При пароксизмальных нарушениях ритма амиодарон назначают внутривенно в дозе:

- а) 0,001 г на килограмм массы тела;
- б) 0,005 г на килограмм массы тела;
- в) 0,010 г на килограмм массы тела;
- г) 0,015 г на килограмм массы тела;
- д) 0,020 г на килограмм массы тела.

4. Какой препарат необходимо назначить больному при полной AV-блокаде с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса:

- а) амиодарон внутривенно;
- б) верапамил внутривенно;
- в) орципреналин внутривенно;
- г) изопреналин перорально;
- д) дигоксин перорально?

5. Какой препарат необходимо назначить больному с полной AV-блокадой для профилактики синдрома Морганьи-Адамса-Стокса:

- а) амиодарон перорально;
- б) верапамил перорально;
- в) орципреналин внутривенно;
- г) изопреналин перорально;
- д) ничего из перечисленного выше?

Глава 9

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ (БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ)

Цель:

усвоить общую методологию и принципы выбора лекарственных препаратов для проведения эффективной и безопасной терапии бронхообструктивного синдрома; приобрести навыки анализа и представления информации об бронходилатирующих препаратах с учетом их фармакокинетических, фармакодинамических особенностей, взаимодействия с препаратами других фармакологических групп.

Бронхообструктивный синдром может сопровождать (или выступать в качестве ведущего) многие заболевания бронхолегочной системы (бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких, бронхоэктатическая болезнь и др.). Эти заболевания отличаются не только этиопатогенетическими аспектами, но и многими клиническими проявлениями, прогнозом и исходом. Однако общим для них является нарушение проходимости бронхиального дерева, что сопровождается затруднением внешнего дыхания. Причины тому могут быть как бронхиальные, так и экстрабронхиальные (например, разрушение альвеол при эмфиземе легких) факторы. Под бронхообструктивным синдромом, связанным с бронхиальными факторами, следует понимать не только бронхоспазм, обусловленный повышением тонуса гладкой мускула-

туры бронхов, но также отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекрецию бронхиальных желез. Два последних момента (отек слизистой и гиперсекреция) не только являются составляющими бронхообструктивного синдрома, но и значительно усугубляют его течение и требуют отдельного фармакологического воздействия. Лечебные мероприятия должны проводиться с учетом этиопатогенеза бронхообструкции. Нарушение проходимости дыхательных путей экстрабронхиального характера плохо поддается медикаментозной коррекции. В этих случаях значительно больший эффект приносят такие мероприятия, как дыхательная гимнастика и физические упражнения, укрепляющие систему кровообращения. В то же время при бронхиальных формах бронхообструкции на первый план выступает фармакотерапия.

Итак, бронхообструктивный синдром, связанный с бронхиальными факторами, — это совокупность бронхоспазма, отека (воспалительного или невоспалительного) слизистой бронхов, а также усиление продукции секрета бронхиальными железами. Клинически бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением внешнего дыхания, которое варьирует от разной степени выраженности затруднений вдоха и/или выдоха до тяжелых приступов удушья, способного привести к летальному исходу. Бронхоспазм — один из компонентов бронхообструктивного синдрома — обусловлен повышением тонуса гладких мышц бронхиального дерева. Известно, что гладкие мышцы бронхов получают как симпатическую, так и парасимпатическую иннервацию. Причем влияние обоих отделов вегетативной нервной системы на бронхи существенное. Влияние парасимпатки реализуется через М-холинорецепторы гладких мышц бронхов путем воздействия на них медиатора АХ. Парасимпатические влияния приводят к активации гуанилатциклазы и усилению перехода ГТФ в цГМФ, что в конечном итоге приводит к усилению высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция в клетках гладких мышц ведет к их сокращению, а в клетках желез — к усилению их секреторной деятельности. Симпатические влияния на бронхи опосредуются через β_2 -адренорецепторы путем взаимодействия с ними медиатора НА. Влияние НА на β_2 -адренорецепторы гладких

мышц бронхов приводит к активации аденилатциклазы, которая способствует повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и уменьшению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Это в свою очередь приводит к расслаблению гладких мышц бронхов.

Как уже было отмечено, бронхообструктивный синдром имеет различные патогенетические механизмы. Один из ведущих механизмов бронхообструкции, в частности, при бронхиальной астме и некоторых других заболеваниях, обусловлен воздействием гистамина (через гистаминовые H_1 -рецепторы) на гладкие мышцы бронхов. Гистамин в таких случаях высвобождается из тучных клеток, где он находится в гранулах. Тучные клетки имеют М-холинорецепторы, воздействие на которые медиатора АХ приводит к такой же последовательности реакций, что и в гладкомышечных клетках бронхов: активация гуанилатциклазы, усиление перехода ГМФ в цГМФ, усиление высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Последний момент приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина. Следует отметить, что гистамин не только способствует развитию бронхоспазма путем прямого влияния на гладкие мышцы бронхов, но и возбуждает окончания блуждающего нерва, что приводит к высвобождению ими АХ. Это обстоятельство обуславливает как усиление бронхообструкции, так и усиление высвобождения гистамина тучными клетками (порочный круг). При влиянии НА на β_2 -адренорецепторы тучных клеток повышается концентрация цАМФ, что препятствует их дегрануляции и высвобождению гистамина.

Таким образом, очевидно, что и изменение тонуса гладких мышц бронхов, и высвобождение гистамина тучными клетками зависит от степени выраженности симпатического и парасимпатического влияния, точнее, от соотношения концентрации циклических нуклеотидов в этих клетках (цГМФ и цАМФ). Фармакологическое воздействие в этом случае должно быть направлено на изменение этого соотношения в пользу цАМФ, так как увеличение концентрации последнего обеспечивает снижение тонуса гладких мышц бронхов и бронходилатацию, а также уменьшение либерации (высвобождение) гистамина тучными клетками. Достигнуть увеличения концентрации цАМФ можно снижением парасимпатических влияний (М-холиноблокаторы),

а также повышением симпатических влияний (адреномиметики). Большое значение имеет наличие функционального синергизма М-холиноблокаторов и адреномиметиков, особенно при воздействии на тучную клетку.

Увеличение концентрации цАМФ может быть также достигнуто путем ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая ответственна за переход цАМФ в нециклическую форму (5'АМФ). С этой целью используются метилксантины, которые являются одними из наиболее активных ингибиторов ФДЭ.

Для купирования бронхообструктивного синдрома также могут применяться глюкокортикоидные гормоны и их синтетические аналоги. Эти ЛС увеличивают внутриклеточную концентрацию цАМФ, стабилизируют мембраны тучных клеток и связывают ионы Ca^{2+} в них (тем самым способствуя уменьшению высвобождения гистамина), а также уменьшают воспаление тканей бронхов и связанную с ним гиперреактивность бронхов.

Одной из задач, которую необходимо решать при лечении заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, является необходимость активизации мукоцилиарного транспорта. Увеличение мукоцилиарного клиренса практически невозможно без снижения вязкости мокроты, что также требует самостоятельного фармакотерапевтического решения (использование муколитических средств).

9.1. М-холиноблокаторы

Уменьшение влияния парасимпатической нервной системы (прежде всего, блуждающего нерва) обеспечивает расслабление гладких мышц бронхов и уменьшение высвобождения гистамина тучными клетками, что в конечном итоге приводит к бронходилатации и повышению проходимости бронхиального дерева.

Таким образом, использование М-холиноблокаторов может обеспечить устранение спазма бронхов, обусловленного как рефлекторным возбуждением парасимпатической нервной системы, так и дегрануляцией тучных клеток (за счет высвобождения гистамина).

Важным моментом при использовании М-холиноблокирующих ЛС является также уменьшение секреторной активности бронхиальных желез (особенно при использовании атропина сульфата). Этот факт не всегда следует расценивать как позитивный, так как снижение секреторной активности бронхиальных желез влечет за собой “высушивание” бронхов, повышение вязкости мокроты и снижение мукоцилиарного клиренса. В то же время угнетение мукоцилиарного клиренса — одна из причин, усугубляющих бронхообструктивный синдром. Это обстоятельство, а также значительное количество экстрабронхиальных эффектов существенно ограничивают использование атропина сульфата при бронхообструктивных состояниях. В настоящее время используются средства (ипратропий бромид и окситропий бромид), имеющие более выраженный бронхолитический эффект, чем атропина сульфат. Именно им клиницисты отдают предпочтение.

Ипратропий бромид (международное название — ipratropium bromide)

Фирменные названия: Atrovent, Atrovent nasal, Vagos.

Ф о р м а в ы п у с к а: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в одной дозе 0,00002 г активного вещества; порошок для ингаляций в капсулах по 0,0002 г; раствор для ингаляций, содержащий в 1 мл 0,00025 г активного вещества; дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержащий в одной дозе 0,00002 г активного вещества.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Под фирменным названием “Itrop” препарат выпускается в таблетках по 0,01 г и в виде 0,05 % раствора в ампулах по 1 мл и используется в качестве противоритмического средства (см. гл. 8).

Препарат блокирует М-холинорецепторы, за счет чего оказывает бронхоспазмолитическое действие, в 1,5-2 раза превосходящее таковое атропина сульфата. Уменьшает секрецию бронхиальных желез (в том числе пищеварительных). Устранение спазма гладких мышц бронхов после ингаляции развивается медленно и достигает максимума через 1-2 ч. Предупреждает сужение бронхов, обусловленное действием сигаретного дыма, холодного воздуха и других бронхоконстрикторных веществ за счет подавления стимулирующего влияния АХ на чувствительные волокна блуж-

дающего нерва (“рецепторы раздражения”). Препарат также предупреждает возможное развитие бронхоспазма, связанного с применением ПГ $F_{2\alpha}$ (простин $F_{2\alpha}$) для стимуляции родовой деятельности у женщин, в анамнезе которых отмечаются бронхообструктивные заболевания. Терапевтические дозы ипратропий бромида практически не вызывают экстрабронхиальных эффектов. При ингаляционном применении препарат не демонстрирует какого-либо существенного резорбтивного действия.

Показания к применению. Лечение и профилактика хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей: хронический обструктивный бронхит (с эмфиземой или без нее), бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести, бронхоспазм при хирургических операциях. Препарат особенно показан при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, так как практически не влияет на ее функциональное состояние (в отличие от атропина сульфата). Также препарат применяется для подготовки дыхательных путей перед аэрозольным введением антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов, кромогликата натрия.

Применение. Режим дозирования устанавливается индивидуально, с учетом нозологической формы заболевания, а также используемой лекарственной формы. Дозированный аэрозоль назначается взрослым и детям старше 3 лет для профилактики дыхательной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме по 1-2 дозы 2-3 раза в сутки. В лечебных целях можно проводить дополнительные ингаляции по 2-3 дозы аэрозоля. Раствор для ингаляций назначают взрослым и детям старше 6 лет 3-5 раз в день. При использовании электрического распылителя или респиратора разовая доза составляет 4-8 капель в распыляющее устройство; при использовании ручного распылителя — 20-30 вдохов неразбавленного раствора. Порошок для ингаляций: взрослым и детям старше 6 лет ингаляция содержимого одной капсулы (через спинхаллер или турбохаллер) 3 раза в сутки. Аэрозоль для интраназального применения используют при хроническом рините с гиперсекрецией.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет), так как нет достаточного опыта его клинического применения у пациентов этого возраста.

Ограничения к применению. В первый триместр беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться сухость во рту, повышение вязкости мокроты. При попадании в глаза возможно нарушение аккомодации; у пациентов с закрытоугольной глаукомой — повышение внутриглазного давления.

Особые указания. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с обструкцией мочевыводящих путей вследствие гипертрофии предстательной железы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Кромоглициевая кислота	Снижение действия обоих препаратов
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Возможно усиление антихолинергического эффекта ипратропия бромида
Производные ксантина	Усиление бронхолитического действия производных ксантина
Противопаркинсонические средства	Возможно усиление антихолинергического эффекта ипратропия бромида
Селективные агонисты β_2 -адренорецепторов	Усиление бронхолитического действия селективных агонистов β_2 -адренорецепторов
Хинидин	Возможно усиление антихолинергического эффекта ипратропия бромида
Цизаприд	Снижение бронхолитического действия ипратропия бромида

Окситропий бромид (международное название — oxitropium bromide)

Фирменное название: Ventilat.

Форма выпуска: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в одной дозе 0,0001 г активного вещества.

Фармакологические свойства. Бронхоспазмолитический эффект обусловлен М-холиноблокирующим действием препарата. Это препарат, как и ипратропия бромид, характеризуется определенной избирательностью в отношении М-холинорецепторов гладких мышц бронхов. Бронхолитический эффект развивается относительно быстро, через 5-10 мин, и достигает максимума в пределах 0,5-2 ч. Продолжительность действия при этом составляет 6-8 ч.

Показания к применению. Хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, такие как хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких с обструкцией и др.

Применение. Обычно назначают 2 дозы аэрозоля два раза в день (утром и вечером). При необходимости кратность введения может составлять три раза в день.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет), так как нет достаточного опыта его клинического применения у пациентов этого возраста.

Ограничения к применению. В первый триместр беременности назначают только по жизненным показаниям.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться сухость во рту, кашель, першение в горле, при попадании в глаза — легкие обратимые нарушения аккомодации.

Особые указания. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с обструкцией мочевыводящих путей вследствие гипертрофии предстательной железы.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Кромоглициевая кислота	Снижение действия обоих препаратов
Производные ксантина	Усиление бронхолитического действия производных ксантина
Селективные агонисты β_2 -адренорецепторов	Усиление бронхолитического действия селективных агонистов β_2 -адренорецепторов

9.2. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики)

Использование адреномиметиков при бронхообструктивном синдроме, как уже отмечалось, обусловлено способностью этих веществ активировать β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов, обеспечивая тем самым их расслабление и бронходилатацию. Также стимуляторы β -адренорецепторов путем воздействия на β_2 -адренорецепторы тучных клеток уменьшают их дегрануляцию, препятствуя высвобождению гистамина и других биологически активных веществ, вовлеченных в механизмы развития бронхообструктивного синдрома. В качестве бронходилататоров в клинической практике используются непрямые адреномиметики (эфедрина гидрохлорид), неселективные β -адреномиметики (стимулирующие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы), а также селективные β_2 -адреномиметики.

9.2.1. Непрямые адреномиметики

Из лекарственных средств этой группы для предупреждения развития бронхообструкции используется эфедрина гидрохлорид.

Эфедрина гидрохлорид (международное название — *ephedrinum hydrochloridum*)

Фирменные названия: Ephalon, Ephedrosan, Neo-Fedrin.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,025 г, 0,002 г, 0,003 и 0,001 г; 5 % раствор для инъекций в ампулах по 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат действует исключительно пресинаптически. Он транспортируется транслоказой пресинаптических мембран внутрь варикозных утолщений аксонов адренергических нейронов. Эфедрина гидрохлорид вытесняет НА преимущественно из везикулярных депо в синаптическую щель, где медиатор взаимодействует с постсинаптическими α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторами, активируя их. В результате такой неизбирательной стимуляции возникает значительное количество фармакологических эффектов, помимо брон-

ходилятации, клиническая необходимость в которых в данной ситуации чаще отсутствует, а именно: сокращение радиальной мышцы радужки и мидриаз, увеличение ЧСС и повышение ССС, вазоконстрикция (артериальных и венозных сосудов) и др. Препарат оказывает специфическое стимулирующее влияние на ЦНС, близкое к фенамину, но менее выраженное. Действие на бронхи (расслабление гладкомышечных клеток и бронходилятация) проявляется медленнее и по силе менее выражено, чем при использовании эпинефрина. Частое повторное применение препарата способствует истощению запасов медиатора в адренергических нейронах, что приводит к прогрессирующему снижению его фармакологических эффектов и необходимости увеличения дозы, что не может осуществляться без ограничений. Тахифилаксия не позволяет длительно применять препарат. В настоящее время применение препарата достаточно ограничено.

Показания к применению. В основном профилактика бронхоспазма при бронхиальной астме и других бронхообструктивных заболеваниях.

Применение. Взрослым назначают внутрь по 0,025-0,05 г 2-3 раза в день. Детям в возрасте до 1 года — по 0,002-0,003 г; 2-5 лет — по 0,003-0,01 г; 6-12 лет — по 0,01-0,02 г на прием. Курс лечения, как правило, не должен превышать 10-15 дней. Возможно назначение циклами по 3-4 дня с 3-дневными перерывами. Подкожно и внутримышечно взрослым вводят по 0,02-0,05 г 2-3 раза в день; максимальные дозы в этом случае: разовая — 0,05 г, суточная — 0,15 г. Внутривенно струйно (медленно) — по 0,02-0,05 г (0,4-1 мл 5 % раствора) или капельно в 100-500 мл изотонического раствора натрия хлорида (или глюкозы).

Противопоказания. Бессонница, артериальная гипертензия, атеросклероз, органические заболевания сердца, гипертиреоз.

Побочные эффекты. Нервное возбуждение, бессонница, дрожание конечностей, задержка мочи, потеря аппетита, рвота, усиленное потоотделение, сыпь.

Особые указания. Во избежание нарушения ночного сна не следует назначать препарат в конце дня и перед сном.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Снотворные средства	Снижение действия снотворных препаратов
Наркотические анальгетики	Снижение действия наркотических анальгетиков

9.2.2. Прямые адреномиметики

Эпинефрин (адреналина гидротартрат или адреналина гидрохлорид). При приступе бронхиальной астмы взрослым назначают подкожно по 0,3-0,7 мл 0,1 % раствора. Препарат не имеет широкого применения из-за избирательности действия по отношению к адренорецепторам.

Бронхолитическая активность норэпинефрина (норадреналина гидротартрата) выражена слабо, что делает нецелесообразным его применение при бронхообструктивном синдроме.

Принимая во внимание, что гладкие мышцы бронхов имеют β_2 -адренорецепторы, целесообразнее использовать селективные адреномиметические средства, а именно влияющие на β -адренорецепторы.

9.2.3. β_1 - и β_2 -адреномиметики

Использование лекарственных средств этой группы в качестве противоаритмических препаратов представлено в гл. 8. Клиническая целесообразность их использования в качестве бронхоспазмолитиков основана на их способности стимулировать β_2 -адренорецепторы гладкомышечных клеток бронхов и тучных клеток. Результатом такой стимуляции является расслабление гладких мышц бронхиального дерева и уменьшение высвобождения гистамина тучными клетками.

Следует отметить, что средства, обладающие неизбирательным действием по отношению к β -адренорецепторам, т.е. стимулирующие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, оказывают кардиостимулирующее действие, что чаще является нежелательным.

К неизбирательным β -адреномиметикам относится изопреналин (изадрин), который обладает достаточно выраженным бронхолитическим действием. С целью купирования или предупреждения приступов бронхиальной астмы назначают по 1/2-1 таблетке под язык до полного рассасывания 3-4 раза в сутки.

Орципреналин более избирательно действует на β_2 -адренорецепторы, чем изопреналин. Для профилактики и купирования бронхоспазма используют аэрозольную форму препарата Astmoprent (1 доза содержит 0,00075 г активного вещества — орципреналина сульфата). Взрослым для профилактики бронхоспазма назначают по 1-2 дозы аэрозоля 3 раза в сутки. Для купирования бронхоспазма — по 1-3 дозы с интервалами 4 ч; интервал между ингаляцией каждой дозы — 5 мин.

9.2.4. β_2 -адреномиметики

С клинико-фармакологической точки зрения, использование селективных β_2 -адреномиметиков для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома более целесообразно, чем неселективных средств этой группы. Это объясняется тем, что селективность в отношении β_2 -адренорецепторов обеспечивает меньшее количество экстрабронхиальных эффектов. В то же время следует помнить, что избирательность β_2 -адреномиметиков относительна и вероятность возбуждения β_1 -адренорецепторов полностью не исключается, что может проявиться тахикардией, развитием аритмий и др. Использование ингаляционных форм в большей степени предупреждает такую вероятность.

Для избирательных β_2 -адреномиметиков характерно наличие специфического феномена, который определяется как симптом “запирания” бронхов. Возникновение этого симптома может в значительной степени ухудшить состояние больных с бронхообструктивным синдромом. Механизм развития “запирания” бронхов связан с отсутствием возбуждающего влияния селективных β_2 -адреномиметиков на α -адренорецепторы. При применении неселективных адреномиметиков, возбуждающих как β -, так и α -адренорецепторы, происходит уменьшение кровотока в бронхах (за счет сужения сосудов), а следовательно, уменьшение отека в них. β_2 -адреномиметики не только не оказывают воздействия на α -адренорецепторы и не суживают сосуды, а напротив, возбуждая

β_2 -адренорецепторы сосудов слизистой бронхов, способствуют усилению кровотока и отека. Мокрота становится вязкой, что приводит к ухудшению дренажа бронхиального дерева и ухудшению состояния больных, возникновению так называемого симптома “запирания” бронхов. Комбинированное использование селективных β_2 -адреномиметиков с неселективными (например, эпинефрин и эфедрина гидрохлорид) позволяет предотвратить развитие подобного симптома.

Способность вызывать симптом “запирания” бронхов в сочетании с бесконтрольным приемом больными этих препаратов может способствовать развитию астматического статуса. Во избежание этого необходимо соблюдать следующие рекомендации: не использовать адреномиметики в тех случаях, когда после их 1-2-кратного применения приступ бронхоспазма не купировался или же после повторного введения наблюдается уменьшение бронхоспазмолитического действия.

β_2 -адреномиметики взаимодействуют с соответствующими адренорецепторами (β_2 -) матки и расслабляют ее мускулатуру. Утеролитическое (токолитическое) действие этих средств нашло клиническое применение и используется для снижения тонуса матки при угрозе преждевременных родов, с целью ослабления маточных сокращений при оперативных вмешательствах. Специально для акушерско-гинекологической практики фенотерол выпускается под фирменным названием Partusisten в таблетках по 0,005 г и концентрате для инфузий, содержащем по 0,00005 г в 1 мл. В то же время необходимо помнить, что столь выраженное влияние на матку делает невозможным использование β_2 -адреномиметиков для профилактики и купирования бронхоспазма в предродовый период.

Фенотерол (международное название — fenoterol)

Фирменные названия: Verotec, Verotec 100, Fenoterol, Partusisten, Partusisten Intrapartal.

Ф о р м а в ы п у с к а: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в 1 дозе 0,0001 г или 0,0002 г активного вещества; порошок для ингаляций в капсулах по 0,0002 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Бронхоспазмолитическое действие препарата достаточно выражено. Предупреж-

дает, а также быстро и эффективно купирует бронхоспазмы различного генеза, в том числе связанные с физической нагрузкой. Увеличивает частоту и объем дыхания, улучшает функцию мерцательного эпителия бронхов. В случае применения в качестве бронхолитика в виде ингаляций в терапевтических дозах, как правило, не влияет на сердечно-сосудистую систему и внутренние органы. Действие препарата наступает через 5 мин после ингаляции, достигает максимума через 30-40 мин и продолжается до 6-8 ч.

Показания к применению. Бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания бронхов, бронхоспазм при физической нагрузке, силикозе, бронхоэктатической болезни, туберкулезе, в качестве бронхолитика перед ингаляцией антибиотиков, муколитических средств, глюкокортикоидов, проведение бронходилатационных тестов при исследовании функции внешнего дыхания; угроза преждевременных родов, неотложные акушерские состояния.

Применение. Для купирования острого приступа удушья взрослым и детям старше 6 лет назначают в разовой дозе 0,0002 г. Если одна ингаляция не снимает приступа удушья, то через 5 мин ее можно повторить. Следующее применение препарата возможно не раньше чем через 3 ч. Для профилактики приступов удушья назначают по 0,0002 г: взрослым — 3 раза в сутки, детям старше 6 лет — 2 раза в сутки. Детям в возрасте 4-6 лет назначают по 0,0001 г 4 раза в сутки. Кратность применения препарата у пациентов всех возрастов не должна превышать 4 раз в сутки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к фенотеролу, для парентерального введения — недостаточность и стеноз митрального клапана, миокардит, тахиаритмии, мерцание желудочков, гипокалиемия, тиреотоксикоз.

Побочные эффекты. Тремор, головокружение, головная боль, тревожность, тахикардия, стенокардитическая боль, редко (при использовании в высоких дозах) — снижение АД.

Особые указания. Большая осторожность при введении ингаляционной формы должна соблюдаться при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Ингибиторы МАО	Усиление действия ингибиторов МАО
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Усиление действия неселективных ингибиторов обратного нейронального захвата моноаминов

Сальбутамол (международное название — salbutamol)

Фирменные названия: Aloprol, Bronchovaleas, Ventodisk, Ventolin, Volmax, Novo-Salmol, Salamol, Salbuvent, Salbupart, Salbutamol.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,002 и 0,004 г; таблетки ретард по 0,004 г (для детей) и 0,008 г (для взрослых); сироп, содержащий 0,002 г активного вещества в 5 мл; дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в 1 дозе 0,0001 г активного вещества; порошок для ингаляций, содержащий 0,0002 г или 0,0004 г в одном диске; раствор для ингаляционного применения, содержащий 0,00125 г в 1 мл, в ампулах; 0,1 % раствор для инъекций в ампулах.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Сальбутамол, как фенотерол и гексопреналин, относится к препаратам средней продолжительности действия. Оказывает выраженный бронхолитический эффект и в терапевтических дозах практически не оказывает влияния на β_1 -адренорецепторы сердца. По сравнению с другими препаратами этой группы проявляет менее выраженное положительное хроно- и инотропное действие. Стимулируя β_2 -адренорецепторы коронарных сосудов, вызывает их расширение и улучшает коронарную перфузию. Сальбутамол обладает токолитическим действием: понижает тонус и сократительную деятельность миомерия.

Эффект препарата развивается быстро и длится 3-4 ч. После ингаляции приблизительно 10-20 % действующего вещества достигают мелких бронхов, остальная часть оседает в верхних дыхательных путях. Связывание с белками крови со-

ставляет 10 %. Сальбутамол метаболизируется в печени. Выводится главным образом с мочой в неизмененном виде и в виде неактивного метаболита. Большая часть дозы сальбутамола, введенного ингаляционно или принятого внутрь, элиминируется в течение 72 ч.

Показания к применению. Предупреждение и купирование бронхоспазма (снижая сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких).

Применение. В качестве бронхолитического средства взрослым и детям старше 12 лет назначают по 0,002-0,004 г 3-4 раза в сутки, при необходимости доза может быть повышена до 0,008 г 4 раза в сутки. Детям в возрасте 6-12 лет назначают по 0,002 г 3-4 раза в сутки; детям 2-6 лет — 0,001-0,002 г 3 раза в сутки. При ингаляционном введении доза зависит от лекарственной формы. Препарат в форме аэрозоля назначают для купирования бронхоспазма или приступа бронхиальной астмы однократно взрослым — по 0,0001-0,0002 г, детям — по 0,0001 г; для профилактики приступа бронхиальной астмы и бронхоспазма взрослым — по 0,0002 г 3-4 раза в сутки, детям — по 0,0001 г 3-4 раза в сутки; для профилактики приступа астмы физического напряжения — перед физической нагрузкой взрослым — 0,0002 г, детям — 0,0001 г. Препарат в форме порошка для ингаляций назначают в той же схеме, при этом доза увеличивается в 2 раза соответственно. Препарат в виде раствора для ингаляционного применения назначают в дозе 0,0025 г 3-4 раза в сутки; при необходимости возможно увеличение дозы до 0,005 г 3-4 раза в сутки.

Противопоказания. Тахикардии, миокардит, пороки, в частности, при аортальном стенозе, декомпенсированном сахарном диабете, гипертиреозе, глаукоме, детский возраст (до 2 лет), беременность, особенно третий триместр.

Побочные эффекты. При значительном повышении терапевтических доз или особой чувствительности к препарату возможны тремор кистей рук, внутренняя дрожь, напряженность. Реже — преходящее расширение периферических сосудов, головная боль, головокружение, умеренная тахикардия, мышечные судороги, тошнота, рвота. В отдельных случаях на-

блюдаются ангионевротический отек, аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивница, бронхоспазм, гипотензия, коллапс.

О с о б ы е у к а з а н и я. С осторожностью назначают при нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертонии, сахарном диабете, острой сердечной недостаточности (при условии тщательного контроля врача). Частое (бесконтрольное) применение препарата в форме аэрозоля и даже таблеток может привести к усилению бронхоспазма и даже к внезапной смерти. В связи с этим интервал между очередными приемами не должен быть менее 6 ч; сокращение интервала возможно только в исключительных случаях и должно быть строго обосновано.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
β-адреноблокаторы	Снижение действия β-адреноблокаторов (включая офтальмологические формы)
Леводопа	Повышение риска развития желудочковых аритмий
Органические нитраты	Снижение антиангинального действия органических нитратов
Психостимулирующие средства	Увеличение активности психостимулирующих средств
Сердечные гликозиды	Увеличение риска гликозидной интоксикации
Средства для общей анестезии ингаляционные	Повышение риска развития желудочковых аритмий
Теофиллин	Повышение риска возникновения тахикардии и развития аритмий, в частности наджелудочковой экстрасистолии. Потенцирование токсического действия салбутамола
Тиреотропные средства	Увеличение кардиотропности тиреотропных средств
Эфедрин	Потенцирование токсического действия салбутамола

9.3. Глюкокортикоиды в лечении bronхообструктивных заболеваний

В составе комплексного лечения бронхообструктивных заболеваний довольно часто используются препараты глюкокортикоидов. Не оправдано стремление врачей обязательно назначать эти лекарственные средства при любых формах бронхообструктивных заболеваний, так как их высокая терапевтическая эффективность проявляется не во всех случаях бронхообструкции.

Эффект глюкокортикоидов при лечении больных бронхиальной астмой является результатом их способности вызывать угнетение образования антител и подавлять образование и высвобождение медиаторов аллергических реакций (гистамин, лейкотриены, простагландины и др.).

Глюкокортикоиды (и их синтетические аналоги) облегчают бронхоспазмолитическое действие β -адреномиметиков (также эндогенных катехоламинов) путем повышения чувствительности (понижения порога возбудимости) β_2 -адренорецепторов бронхов к этим веществам. Глюкокортикоиды также увеличивают эндогенный синтез адреналина. Важным является наличие выраженного противовоспалительного действия этих лекарственных веществ за счет уменьшения проницаемости сосудов, стабилизации мембран клеточных и субклеточных структур, подавления реакции нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов к факторам хемотаксиса и др.

Используют глюкокортикоидные гормоны (или синтетические аналоги) в случаях, если при использовании мощных бронхоспазмолитиков и/или стабилизаторов мембран тучных клеток не получен достаточный эффект. Предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим минимальное количество побочных эффектов. Из побочных эффектов (наиболее общих) следует выделить:

- ❖ *со стороны ЦНС*: повышенную возбудимость, бессонницу, эйфорию, иногда развитие маниакально-депрессивного состояния и др;
- ❖ *со стороны эндокринной системы и обмена веществ*: угнетение функции гипофизарно-надпочечниковой системы (с чем связан “синдром отмены глюкокортикоидов”) и острая

функциональная недостаточность коры надпочечников), гипергликемия, синдром Иценко-Кушинга;

- ❖ *со стороны крови*: эозинопения, лимфоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение свертываемости крови, тромбозы;
- ❖ *со стороны ЖКТ*: развитие язв желудка (с выраженной склонностью к перфорации), панкреатит, жировая дистрофия печени;
- ❖ *со стороны опорно-двигательного аппарата*: остеопороз со спонтанными переломами, миопатия;
- ❖ *со стороны сердечно-сосудистой системы*: боли в сердце, одышка, повышение АД;
- ❖ *со стороны иммунной системы*: понижение резистентности организма к инфекциям, обострение хронической инфекции.

Следует отметить, что перечисленные побочные эффекты, составляют далеко не полный их перечень, этот список мог бы быть в 2-3 раза длиннее. Все это требует взвешенного подхода к назначению препаратов данной группы.

По данным отдела фармаконадзора ГФЦ МЗ Украины, по состоянию на 05.04.2004 г. в Украине зарегистрированы 35 случаев ПД при применении глюкокортикоидов, из них 78,5 % составили несерьезные ПР. Системные поражения проявились в 38,9 % случаев аллергическими реакциями, в 19,1 % случаев — поражением ЖКТ, 17,1 % составили расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы, 12,5 % — эндокринные расстройства, 1,7 % — смертельный исход.

Ингаляционное (местное) введение глюкокортикостероидов занимает сегодня ведущее место в лечении бронхиальной астмы, вытесняя там, где это возможно, применение кортикостероидов внутрь. При ингаляционном введении глюкокортикоидов в системный кровоток всасывается не более 5 % активного вещества, что делает терапию более безопасной.

Одним из частых осложнений ингаляционного введения глюкокортикоидов является кандидоз полости рта. Полоскание полости рта после каждой ингаляции, прием пищи позволяет предупредить развитие этого побочного эффекта.

Далее будут представлены препараты глюкокортикоидных гормонов или их синтетические аналоги, наиболее часто используемые в практике лечения бронхообструктивных заболеваний.

Преднизолон (международное название — prednisolone; активное вещество — преднизолон)

Фирменные названия: Аро-Prednisone, Prednisolon acetate, Decortin H, Novo-Prednisolone, Predlon, Prednihexal, Prednisolon, Prednisolon hemisuccinat, Prednisolon Rivopharm, Prednisolon Hafs-lund Nycomed.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,005 г, 0,02 и 0,05 г; 3 % раствор для инъекций в ампулах; 1 %, 2,5 % и 5 % суспензия для инъекций; активное вещество — преднизолон ацетат: 2,5 % раствор для инъекций; активное вещество преднизолон гемисукцинат: 0,5 % раствор для инъекций; сухое вещество для инъекций в ампулах по 0,01 г, 0,025 г, 0,05 г, 0,25 и 1,0 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Синтетический дегидрированный аналог гидрокортизона. По фармакологической активности примерно в 4 раза активнее гидрокортизона. Тормозит секрецию АКТГ гипофизом, действует на белковый и углеводный обмен, в меньшей степени — на водный и солевой. Усиливает катаболизм белков. Способствует накоплению гликогена в печени, увеличивает экскрецию азота и калия с мочой, усиливает реабсорбцию натрия и воды, усиливает выведение калия, приводит к развитию эозино- и лимфопении, нейтрофилии.

При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью абсорбируется. Биодоступность составляет 100 %. Максимальная концентрация преднизолон в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема. Метаболиты преднизолон выводятся из организма преимущественно с мочой.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Бронхиальная астма и астматический статус, коллагенозы, ожоговая болезнь, острый лимфо- и миелобластный лейкоз, нейродермит, экзема, шок различного генеза и др.

П р и м е н е н и е. Дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Обычно начальная доза для взрослых — 0,015-0,1 г в сутки, поддерживающая —

0,005-0,015 г в сутки. Для детей начальная доза — 0,001-0,002 г/кг в сутки, поддерживающая — 0,0003-0,0006 г/кг в сутки. Суточная доза препарата должна снижаться постепенно во избежание синдрома отмены глюкокортикоидов и острой надпочечниковой недостаточности.

Противопоказания. Пептическая язва желудка и/или 12-перстной кишки, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, склонность к тромбоэмболии, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертония, системные микозы, вирусные инфекции, активная форма туберкулеза, глаукома, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях, период вакцинации. Для кратковременного применения преднизолона по витальным показаниям (лечение острых состояний) противопоказаний нет.

Побочные эффекты. Возможно развитие атрофии надпочечников, гипергликемии, вплоть до развития сахарного диабета и др. (см. выше).

Особые указания. Применяют только при наличии четких показаний при строгом врачебном контроле. Необходимы контроль АД, уровня гликемии, свертываемости крови, суточного диуреза и массы тела. В период лечения преднизолоном рацион должен включать достаточное количество полноценного белка. Во время лечения преднизолоном не следует проводить вакцинацию.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы
Амфотерицин В	Снижение уровня калия в плазме крови
Антигистаминные препараты	Снижение действия преднизолона
Антитромботические средства	Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений
Барбитураты	Снижение действия преднизолона за счет ускорения метаболизма преднизолона
β-адреноблокаторы	Снижение действия преднизолона
Вакцины вирусные живые	Возможно развитие вирусной инфекции

Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых при нарушении бронхиальной проходимости

Глютетимид	Снижение действия преднизолона
Оральные контрацептивы	Усиление действия преднизолона
Изониазид	Снижение действия изониазида
Индапамид	Выраженное снижение уровня калия в крови. Возможно развитие опасных нарушений сердечного ритма
Колестипол	Снижение абсорбции преднизолона
М-холиноблокаторы	Возможно развитие глаукомы
НПВП	Возрастание риска образования язв, усиление действия преднизолона. Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений
Препараты, содержащие калий	Снижение действия препаратов, содержащих калий
Пероральные гипогликемические средства, инсулин	Снижение гипогликемического действия
Противоэпилептические средства	Снижение действия преднизолона
Рифампицин	Снижение действия преднизолона
Салуретические диуретики	Выраженное снижение уровня калия в плазме крови
Сердечные гликозиды	Возможно опасное снижение уровня калия и развитие токсического действия сердечных гликозидов
Теofilлин	Возможно усиление действия теofilлина
Фенобарбитал	Снижение действия преднизолона
Хлоралгидрат	Снижение действия преднизолона
Холестирамин	Снижение абсорбции и действия преднизолона
Эфедрин	Снижение действия преднизолона

Метилпреднизолон (международное название — methylprednisolone)

Фирменные названия: Medrol, Solu-Medrol, Metypred, Urbason.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,004 г; 0,0016 г; 0,032 и 0,1 г; активное вещество метилпреднизолона натрия сукцинат:

сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,04 г; 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 и 2,0 г.

Фармакологические свойства. Депо-форма метилпреднизолона (метилпреднизолона ацетат) для лечения заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, не используется. Препарат является синтетическим глюкокортикоидом. Оказывает минимальное минералокортикоидное действие. После приема внутрь препарат абсорбируется в тонком кишечнике; связывание препарата с белками плазмы крови составляет 40-90 %. Препарат метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 2-4 ч. Метилпреднизолон выводится почками в виде метаболитов.

Показания к применению. Бронхиальная астма и астматический статус, коллагенозы, ожоговая болезнь, нейродермит, экзема, шок различного генеза и др.

Применение. Дозу препарата подбирают индивидуально. Обычно начальная доза составляет от 0,004 до 0,048 г в зависимости от тяжести ситуации. Если после длительного лечения возникает необходимость отмены препарата, делают это постепенно. Для определения адекватной поддерживающей дозы, после достижения благоприятного эффекта, начальную дозу метилпреднизолона постепенно снижают. Поддерживающей оставляют минимальную дозу, обеспечивающую нужный клинический эффект. За адекватностью дозы ведут постоянный контроль. При изменении клинического статуса дозу корректируют.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, системные грибковые инфекции.

Побочные эффекты. Системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов (см. выше).

Особые указания. Совместное применение с НПВП приводит к усилению риска кровотечения у больных с гипопротромбинемией.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Адренокортикотропный гормон	Усиление действия метилпреднизолона
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы

Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых при нарушении бронхиальной проходимости

Амфотерицин В	Повышение вероятности гипокалиемии, сердечной недостаточности, остеопороза
Антациды	Снижение абсорбции метилпреднизолона
Антигистаминные препараты	Снижение действия метилпреднизолона
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Ацетазоламид	Повышение вероятности гипокалиемии, сердечной недостаточности, остеопороза
НПВП	Ускорение выведения ацетилсалициловой кислоты, снижение ее уровня в крови. При отмене метилпреднизолона уровень ацетилсалициловой кислоты в плазме крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений — язвенных поражений ЖКТ, кровотечений и др.
Барбитураты	Снижение действия метилпреднизолона. Повышение седативного эффекта барбитуратов
Вакцины вирусные живые	Возможно развитие вирусной инфекции
Глютетимид	Снижение действия метилпреднизолона
Оральные контрацептивы	Усиление действия метилпреднизолона
Диуретики калийсберегающие	Повышение вероятности тяжелой гиперкалиемии
Дифенгидрамин	Снижение действия за счет повышения скорости элиминации метилпреднизолона
Изониазид	Усиление действия изониазида
Индапамид	Выраженное снижение уровня калия в крови. Возможно развитие опасных нарушений сердечного ритма
Индукторы микросомального окисления	Снижение действия за счет повышения скорости элиминации метилпреднизолона
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Снижение гипогликемического действия
Кетоконазол	Увеличение токсичности за счет снижения выведения метилпреднизолона
Колестипол	Снижение абсорбции метилпреднизолона

Клиническая фармакология

М-холиноблокаторы	Возможно развитие глаукомы
Натрийсодержащие препараты	Повышение вероятности развития отеков и артериальной гипертензии
Паратиреоидин	Паратиреоидин препятствует остеопатии
Препараты, содержащие калий	Снижение действия препаратов, содержащих калий (за счет усиления их выведения из организма)
Противоэпилептические средства	Снижение действия метилпреднизолона
Рифампицин	Снижение действия метилпреднизолона за счет повышения скорости его элиминации
Салуретические диуретики	Выраженное снижение уровня калия в плазме крови
Сердечные гликозиды	Опасное снижение уровня калия в плазме крови. Возможно повышение токсичности сердечных гликозидов и вероятности развития аритмий
Соматотропин	Высокие дозы метилпреднизолона снижают эффективность соматотропина
Теofilлин	Возможно усиление действия теofilлина
Фенобарбитал	Снижение эффекта и повышение скорости элиминации метилпреднизолона
Хлоралгидрат	Снижение действия метилпреднизолона
Циклоспорин	Увеличение токсичности за счет угнетения метаболизма метилпреднизолона
Эргокальциферол	Эргокальциферол препятствует развитию остеопатии, вызываемой метилпреднизолоном
Эфедрин	Снижение действия метилпреднизолона

Дексаметазон (международное название — dexamethasone)

Фирменные названия: D-Med, Daxin, Dexabene, Dexason, Decatazone, Dexamethason, Dexamethasone phosphate, Dexafar, Dexametasone Hafslund Nycomed, Dexona, Detazone, Maxidex.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,0005 и 0,0015 г; раствор для инъекций, содержащий 0,004 г в 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Синтетический глюкокортикостероид, содержащий в составе молекулы атом фтора. Тормозит высвобождение АКТГ, незначительно влияет на АД и водно-солевой обмен. В 35 раз активнее кортизона и в 7 раз активнее преднизолона.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 ч. Около 60 % активного вещества связывается с альбуминами плазмы крови. Период полувыведения — более 5 ч. Активно метаболизируется во многих тканях и в виде метаболитов выводится с калом и мочой. При тяжелых заболеваниях печени, в период беременности, при применении оральных контрацептивов период полувыведения дексаметазона увеличивается.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Бронхиальная астма, острая эритродермия, саркоидоз, отек головного мозга, неспецифический язвенный колит, паллиативная терапия злокачественных опухолей; заместительная терапия при выраженном аденогенитальном синдроме.

П р и м е н е н и е. Режим дозирования индивидуальный. В тяжелых случаях назначают:

- ❖ внутрь в начале лечения 0,01-0,015 г в сутки, поддерживающая доза может составлять 0,002-0,0045 г и более в сутки; средняя суточная доза 0,002-0,003 г делится на 2-3 приема;
- ❖ парентеральное введение обычно применяют при острых и неотложных состояниях. Назначают внутривенно медленно струйно или капельно. В течение суток можно вводить 0,004-0,02 г 3-4 раза. При астматическом статусе начальная доза — 0,04-0,08 г, затем препарат назначают повторно с интервалами в несколько часов.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Пептическая язва желудка и 12-перстной кишки, тяжелые формы остеопороза, психические заболевания в анамнезе, опоясывающий лишай, розовые угри, ветряная оспа, закрытоугольная и открытоугольная глаукома.

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. Системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов (см. выше).

О с о б ы е у к а з а н и я. При совместном применении дексаметазона с сердечными гликозидами возможно ухудшение переносимости последних из-за дефицита калия; с диуретиками — усиление выведения калия; с противодиабетическими средствами — гиперкалиемия; с НПВП — усиление риска возникновения язв и кровотечений в ЖКТ.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы. Возрастает риск нарушения сердечного ритма
Амфотерицин В	Повышение вероятности гипокалиемии, сердечной недостаточности, остеопороза
Антациды	Снижение действия дексаметазона за счет уменьшения его абсорбции
Антигистаминные препараты	Снижение действия дексаметазона
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Барбитураты	Снижение действия дексаметазона. Усиление седативного эффекта
Вакцины вирусные живые	Возможно развитие вирусной инфекции
Вакцины инактивированные	Снижение иммунотропной активности вакцин (подавляется антителообразование)
Гидантоин	Снижение действия дексаметазона
Глютетимид	Снижение действия дексаметазона
Оральные контрацептивы	Усиление действия дексаметазона
Изониазид	Снижение действия изониазида
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Снижение гипогликемического действия
Колестипол	Снижение абсорбции дексаметазона
М-холиноблокаторы	Возможно развитие глаукомы

Препараты, содержащие натрий	Повышение вероятности развития отеков и артериальной гипертензии
НПВП	Возрастание риска эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ
Препараты, содержащие калий	Снижение действия препаратов, содержащих калий
Противоэпилептические средства	Снижение действия дексаметазона
Рифампицин	Снижение действия дексаметазона за счет ускорения его метаболизма
Салуретические диуретики	Выраженное снижение уровня калия в плазме крови, риск развития аритмий
Сердечные гликозиды	Опасное снижение уровня калия в плазме крови. Возможно повышение токсичности сердечных гликозидов и вероятности развития аритмий
Соматотропин	Снижение действия дексаметазона
Теofilлин	Возможно усиление действия теofilлина
Фенитоин	Снижение действия дексаметазона
Хлоралгидрат	Снижение действия дексаметазона
Холестирамин	Снижение действия дексаметазона
Эстрогены	Усиление действия дексаметазона

Триамцинолон (международное название — triamcinolon)

Фирменные названия: Azmacort, Berlicort, Kenacort, Kenalog, Kenalog 40, Kenalog Orabase, Polcartalon, Triacort, Triam-Denk, Triamcinolon, Triamcinolone acetone, Tricort, Ftorocort, Cinacort.

Ф о р м а в ы п у с к а: активное вещество — триамцинолон: таблетки по 0,004 г; активное вещество — триамцинолона ацетонид: суспензия для инъекций, содержащая 0,01 или 0,04 г активного вещества в 1 мл; раствор для инъекций, содержащий 0,01 или 0,04 г активного вещества в 1 мл; дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий 0,0001 г активного вещества в 1 дозе.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Применение препарата в терапевтических дозах в большинстве случаев не приво-

дит к задержке натрия в организме и развитию отеков, практически не повышает АД, не увеличивает выведение ионов калия. Обычно используют при тяжелых формах бронхиальной астмы. Инъекционные формы препарата при бронхообструктивных состояниях не используют.

Показания к применению. Тяжелые формы бронхиальной астмы.

Применение. Внутрь взрослым назначают в дозе 0,004-0,02 г в сутки в 2-3 приема. После улучшения состояния суточную дозу постепенно снижают на 0,001-0,002 г каждые 2-3 дня до минимальной поддерживающей дозы — 0,001 г и полной отмены препарата. При ингаляционном способе введения в диапазоне рекомендуемых доз препарат практически не всасывается в кровь. Взрослым и детям старше 12 лет в начале лечения назначают 2 ингаляционные дозы (0,0002 г) 3-4 раза в день. При тяжелом течении бронхиальной астмы лечение можно начинать с 12-16 ингаляционных доз препарата в сутки (в последующем дозу уменьшают). Максимальная суточная доза для взрослых составляет 0,0016 г (16 ингаляционных доз). Детям в возрасте 6-12 лет в начале лечения обычно назначают по 1-2 ингаляционные дозы (0,0001-0,0002 г) 3-4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 0,0012 г (12 ингаляционных доз). Увеличение суточной дозы выше рекомендуемой (0,0016 г — для взрослых и 0,0012 г — для детей) не ведет к дальнейшему повышению терапевтического эффекта, а способствует развитию системных побочных эффектов, свойственных глюкокортикостероидам.

Противопоказания. Детский возраст (до 6 лет) — из-за недостатка клинических данных.

Побочные эффекты. Системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов (см. выше).

Особые указания. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным активным туберкулезом легких, в периоды беременности (особенно в первом триместре) и лактации.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы
Амфотерицин В	Повышение вероятности гипокалиемии

Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых при нарушении бронхиальной проходимости

Антигипертензивные препараты	Снижение антигипертензивного действия
Антигистаминные препараты	Снижение действия триамцинолона
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение действия анти тромботических средств, антагонистов витамина К
Барбитураты	Снижение действия триамцинолона. Усиление седативного эффекта
Вакцины вирусные живые	Триамцинолон при комбинации с вирусными вакцинами способствует репликации вирусных частиц и/или снижению выработки антител
Глютетимид	Снижение действия триамцинолона
Оральные контрацептивы	Усиление действия триамцинолона
Изониазид	Снижение действия изониазида
Индапамид	Выраженное снижение уровня калия в крови. Возможно развитие опасных нарушений сердечного ритма
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Снижение гипогликемического действия
Колестипол	Снижение действия триамцинолона
М-холиноблокаторы	Возможно развитие глаукомы
НПВП	Снижение действия НПВП. Возрастает риск образования язв ЖКТ и усиления действия триамцинолона
Препараты, содержащие калий	Снижение действия препаратов, содержащих калий
Противоэпилептические средства	Снижение действия триамцинолона
Рифампицин	Снижение действия триамцинолона
Салуретические диуретики	Выраженное снижение уровня калия в плазме крови
Сердечные гликозиды	Возможно опасное снижение уровня калия в плазме крови
Соматотропин	Снижение действия соматотропина
Теofilлин	Возможно усиление действия теofilлина
Хлоралгидрат	Снижение действия триамцинолона

Холестирамин	Снижение абсорбции триамцинолона
Цитостатики	Усиление побочных эффектов цитостатиков
Эстрогены	Усиление действия триамцинолона
Эфедрин	Снижение действия триамцинолона

Беклометазон (международное название — beclometasone)

Фирменные названия: Aldecin, Beclason, Beclocort, Beclomet, Becodisk, Beconaze, Becotide, Bronchoturbinal, Gnadion.

Ф о р м а в ы п у с к а: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий 0,00005 г; 0,0001 или 0,00025 г активного вещества в 1 дозе; порошок для ингаляций в дисках, содержащих 0,0001 или 0,0002 г активного вещества в 1 дозе.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Беклометазон является глюкокортикоидом местного действия, используется в качестве базисной терапии бронхиальной астмы, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Под действием беклометазона снижается количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, уменьшается отек эпителия, секреция слизи бронхиальными железами, гиперреактивность бронхов, краевое скопление нейтрофилов, воспалительный экссудат и продукция лимфокинов, тормозится миграция макрофагов, снижается интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, что в конечном счете улучшает показатели функции внешнего дыхания. Практически не обладает минералокортикоидной активностью.

Беклометазон не предназначен для купирования острых астматических приступов. Абсорбция низкая, при ингаляционном способе введения в рекомендуемых дозах не обладает существенной системной активностью. 10-20 % дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его активный метаболит — беклометазона монопропианат. Большая часть попавшего в пищеварительный тракт беклометазона, инактивируется при первом прохождении через печень. Связь с белками плазмы — 87 %. Основная часть (35-76 %) выводится в течение 96 ч с калом, преимущественно в виде полярных метаболитов. 10-15 % — с мочой.

Показания к применению. Базисная терапия бронхиальной астмы, сезонный и круглогодичный аллергический ринит, рецидивирующий полипоз носа, неинфекционные воспалительные процессы в полости рта.

Применение. Средняя суточная доза для взрослых составляет 0,0004 г в 2-4 приема. При необходимости доза может быть увеличена до 0,0006-0,001 г в сутки. При этом средняя поддерживающая доза составляет 0,0005 г 2 раза в сутки или 0,00025 г 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях доза может быть увеличена до 0,0015 г и даже 0,002 г в сутки в 3-4 приема. Поддерживающая доза для детей 0,0001 г 2-4 раза в сутки. Бекодиск вводится путем ингаляции при помощи ингалятора “Дискхайлер Бекотид”.

Переводить больных, постоянно принимающих глюкокортикоиды внутрь, на ингаляционные формы можно только при стабильном состоянии. В этом случае через неделю начинают постепенное снижение дозы пероральных глюкокортикоидов на 0,001 г в неделю (в пересчете на преднизолон). Препараты, содержащие в одной дозе 0,00025 г, не предназначены для использования в педиатрии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Дисфония, раздражение в горле, кашель, чиханье, парадоксальный бронхоспазм, эозинофильная пневмония, аллергические реакции, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. При длительном применении в дозах более 1,5 мг/сут возможны побочные эффекты, характерные для глюкокортикоидов.

Особенности применения. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять тщательный врачебный контроль при применении препарата у больных с активным туберкулезом легких, а также при надпочечниковой недостаточности.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
α- и β-адреномиметики	Возможно развитие глаукомы
Антитромботические средства	Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений

Барбитураты	Ослабление действия за счет ускорения метаболизма беклометазона
Глютетимид	Снижение действия беклометазона
Оральные контрацептивы	Усиление действия беклометазона
Изониазид	Снижение действия изониазида
Изопреналин	Усиление действия беклометазона
Индапамид	Выраженное снижение уровня калия в крови. Возможно развитие опасных нарушений сердечного ритма
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Снижение гипогликемического действия
Колестипол	Снижение абсорбции беклометазона
НПВП	Возрастание риска образования язв ЖКТ и усиление действия беклометазона
Препараты, содержащие калий	Снижение действия препаратов, содержащих калий
Рифампицин	Снижение действия беклометазона
Салуретические диуретики	Выраженное снижение уровня калия в плазме крови, риск развития аритмий
Сердечные гликозиды	Опасное снижение уровня калия в плазме крови. Возможно повышение токсичности сердечных гликозидов и вероятности развития аритмий
Теofilлин	Возможно усиление действия теofilлина
Тербуталин	Усиление действия беклометазона
Фенотерол	Усиление действия беклометазона
Холестирамин	Снижение абсорбции и действия беклометазона
Эпинефрин	Усиление действия беклометазона
Эстрогены	Усиление действия беклометазона
Эфедрин	Снижение действия беклометазона

9.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Наиболее активными ингибиторами фосфодиэстеразы являются метилксантины, которые представлены в качестве кардио-

стимулирующих средств в гл. 7. Лекарственные средства этой группы ингибируют фермент фосфодиэстеразу, способствующий переходу цАМФ в нециклическую его форму (5-АМФ). В результате этого происходит накопление цАМФ, что обеспечивает понижение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках бронхов. Следствием понижения концентрации Ca^{2+} является торможение соединения актина и миозина, расслабление гладких мышц бронхов и устранения бронхоспазма. Позитивным моментом также является то, что эти средства обладают свойствами антилибератора посредников немедленной аллергии, так как ингибируют дегрануляцию тучных клеток и базофильных лейкоцитов.

Теофиллин (международное название — theophylline)

Фирменные названия: Afonilum SR, Ventax, Diffumal 24, Durofilin, Retafyl, Slow-Bid, Slow-Phyllin, Spophyllin retard, Theo SR, Theo, Theores, Theostat, Theotard, Uni-Dur, Etiphylline, Euphyllin Retard N, Euphylong.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 и 0,3 г; таблетки депо 0,2 и 0,3 г; таблетки ретард 0,1 г; 0,2 г; 0,3 г; 0,35 и 0,5 г; капсулы по 0,125 и 0,25 г; капсулы ретард по 0,25 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Бронхолитический препарат группы метилксантинов. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС, миокард и скелетные мышцы, вызывая расслабление гладких мышц, а также оказывает умеренное диуретическое действие. Бронхорасширяющее действие, связанное с влиянием на гладкие мышцы бронхов, максимально выражено при исходной бронхоконстрикции. Механизм действия теофиллина основывается на его способности ингибировать фермент фосфодиэстеразу и повышать концентрацию циклического 3',5'-АМФ в тканях. цАМФ оказывает влияние на β -рецепторы гладких мышц бронхов. Бронхорасширяющее действие теофиллина в конечном счете аналогично действию симпатомиметиков. Теофиллин стимулирует дыхательный центр, вызывает увеличение ударного объема крови и аорты левого желудочка сердца без существенного изменения ЧСС. ОПСС снижается по мере расширения сосудов (в том числе коронарных). Церебральное кровообращение может уменьшиться, в то время как кровоток в периферических тканях возрастает.

Показания к применению. Симптоматическое лечение бронхоспазма различной этиологии.

Применение. Взрослым обычно назначают по 0,1-0,2 г 2-4 раза в сутки. Доза может постепенно увеличиваться до получения максимального терапевтического эффекта. Терапевтическая концентрация препарата в сыворотке крови составляет 10-20 мкг/мл. Пролонгированные формы препарата можно принимать через 12 ч. Высшая разовая доза для взрослых составляет 0,0065 г/кг; для детей до 9 лет — 0,012 г/кг; 9-12 лет — 0,01 г/кг; 12-16 лет — 0,009 г/кг.

Противопоказания. Детский возраст (до 3 лет), эпилепсия, повышенная судорожная готовность, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, злокачественная гипертония.

Побочные эффекты. Могут наблюдаться раздражение слизистой оболочки желудка, тошнота, рвота, диарея, раздражительность, бессонница, головная боль, сердцебиение, аритмии, увеличение частоты приступов стенокардии. Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы препарата.

Особенности применения. С осторожностью следует применять при тяжелой стенокардии, в остром периоде инфаркта миокарда, при сердечной недостаточности, выраженных нарушениях функции печени и почек, во время беременности и лактации.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Аллопуринол	Снижение клиренса и увеличение риска развития побочных эффектов теофиллина. В дозе 600 мг/сут аллопуринол снижает общий клиренс теофиллина на 25 %, в дозе 300 мг/сут не оказывает существенного влияния. Следует уменьшить дозу теофиллина на 25 % при назначении аллопуринола в дозах выше 300 мг
Антациды	Замедление абсорбции теофиллина
Антигипертензивные препараты	Снижение антигипертензивного действия
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Снижение действия антитромботических средств, антагонистов витамина К

Клиническая фармакология лекарственных средств,
используемых при нарушении бронхиальной проходимости

β-адреноблокаторы	Ослабление действия β-адреноблокаторов. Назначение β-адреноблокаторов препятствует бронходилатирующему действию теофиллина и может вызвать бронхоспазм. Снижение клиренса теофиллина
β-адреномиметики	Усиление действия теофиллина
Оральные контрацептивы	Препараты, содержащие преимущественно эстрогены, снижают общий клиренс теофиллина в среднем на 30 %. Увеличивается риск развития побочных явлений теофиллина. Следует уменьшить дозу теофиллина на 30 % и определить его концентрацию в крови через 5 суток после отмены гормональных контрацептивов
Изониазид	Снижение действия теофиллина, что может потребовать увеличения применяемых доз препарата
Изопреналин	Снижение клиренса теофиллина
Карбамазепин	Снижение эффективности теофиллина, что может потребовать увеличения применяемых доз препарата. Карбамазепин повышает общий клиренс теофиллина. Необходимо периодическое определение концентрации теофиллина в крови до установления его оптимальной дозы
Кофеин	Усиление действия теофиллина
Линкомицин	Снижение клиренса теофиллина
Лития карбонат	Ослабление действия лития карбоната
Макролиды	Снижение клиренса и увеличение риска развития побочных явлений теофиллина
Неселективные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	Возможно развитие выраженной заторможенности
НПВП	Снижение действия НПВП
Олеандомицин	Снижение общего клиренса теофиллина в среднем на 50 %. Необходимо уменьшить дозу теофиллина на 50 % и через 5 суток определить его концентрацию в крови
Пробенецид	Снижение действия пробенецида
Рифампицин	Снижение действия теофиллина, что может потребовать увеличения применяемых доз препарата. Увеличение общего клиренса теофиллина. Через несколько дней приема рифампицина необходимо определять концентрацию теофиллина в плазме крови до установления оптимальной дозы каждого препарата

Салуретические диуретики	Усиление действия диуретиков
Сульфинпиразон	Снижение действия теофиллина
Противогриппозная сыворотка	Снижение клиренса и увеличение риска развития побочных эффектов теофиллина
Фенитоин	Снижение действия теофиллина
Фенобарбитал	Снижение эффективности теофиллина, что может потребовать увеличения применяемых доз препарата. Ускорение биотрансформации теофиллина (индуцируются микросомальные ферменты печени). Повышение общего клиренса теофиллина на 25 % через 3-4 недели лечения. Необходимо исследовать концентрацию теофиллина в крови через 1 мес. сочетанного применения и при необходимости корректировать дозу теофиллина
Эритромицин	Снижение через 5 суток приема общего клиренса теофиллина на 25 %. Следует уменьшить дозу теофиллина на 25 % или через 5 суток после начала приема эритромицина определить его концентрацию в крови
Энтеросорбенты	Замедление абсорбции теофиллина
Эфедрин	Усиление действия теофиллина

Аминофиллин (см. гл. 7).

Используется для купирования бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме, бронхите, эмфиземе легких. При астматическом статусе можно применять внутривенно капельно. Для этого 0,024-0,48 г препарата разводят в 100-150 мл изотонического раствора натрия хлорида, введение осуществляют со скоростью 30-50 капель в минуту. В менее тяжелых случаях или при отсутствии возможности внутривенного введения аминофиллин вводят внутримышечно (глубоко в верхний квадрант ягодичной мышцы) в дозе 0,1-0,5 г в сутки. Аминофиллин нельзя вводить на растворе декстрозы, так как повышается риск развития судорог.

9.5. Другие лекарственные средства, используемые для профилактики бронхообструктивного синдрома

Стабилизаторы мембран тучных клеток не обладают собственным бронхолитическим действием, но разными фармакологическими путями они препятствуют развитию бронхоспазма. Таким образом, их использование возможно лишь с целью профилактики, но не купирования бронхообструктивного синдрома.

Кромоглициевая кислота (международное название — cromoglicic acid)

Фирменные названия: Intal, Cromohexal, Cromogen, Cromoglin, Cromolyn, Cromoglicyn-ratiopharm, Lecrolyn, Lomusol, Nalcrom.

Ф о р м а в ы п у с к а: дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий в 1 дозе 0,001 или 0,005 г активного вещества; порошок для ингаляций в капсулах по 0,02 г; раствор для ингаляций в ампулах, содержащий 0,01 г активного вещества в 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. В качестве активного вещества используется кромоглициевой кислоты динатриевая соль. Препарат стабилизирует мембрану сенсibilизированных тучных клеток, блокируя вход ионов кальция внутрь клетки; частично понижается активность ФДЭ и увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ. В результате предотвращается дегрануляция тучных клеток и высвобождение медиаторов аллергии — гистамина и других биологически активных веществ. Препарат наиболее эффективен у больных относительно молодого возраста, у которых еще не развились необратимые изменения в легких. Действие препарата развивается постепенно. Полный эффект наступает обычно через 2-4 недели после начала лечения.

Абсорбция из дыхательных путей в системный кровоток при ингаляции в виде порошка — 5-15 %, после ингаляции в виде раствора — 8 %. Всасывание со слизистых оболочек дыхательных путей снижается при увеличении количества бронхиального секрета. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 15 мин. Не метаболизируется в организме. Период полувыведения — 46-99 мин (в среднем около 80 мин), выделяется почками

и через кишечник в неизмененном виде приблизительно в равных соотношениях; остальная часть выводится через легкие с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается (абсорбция — не менее 2 %) и выделяется через кишечник.

Показания к применению. Предупреждение приступов бронхоспазма при бронхиальной астме, особенно атопической ее форме, а также при астматической триаде, астме физического усилия, хроническом обструктивном бронхите; аллергические реакции немедленного типа (конъюнктивит, ринит) — используются интраназальные спреи, глазные капли.

Применение. С целью профилактики бронхообструкции препарат назначают в начальной дозе — по 2 ингаляции (0,002 г) дозированного аэрозоля или по 1 капсуле (0,02 г), или по 1 ампуле (0,01 г) раствора для ингаляций — 4 раза в сутки. При необходимости интервал между приемами может быть сокращен, а кратность приема увеличена до 6-8 раз (для раствора до 5-6 раз).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату, период беременности, детский возраст (до 5 лет).

Побочные эффекты. Возможно появление симптомов раздражения верхних дыхательных путей, кашель, кратковременные появления бронхоспазма. Крайне редко — выраженный бронхоспазм со снижением показателей функции внешнего дыхания, что требует отмены препарата.

Особые указания. При достижении эффекта возможен переход на поддерживающую дозу. Лечение должно быть длительным. Отменять препарат следует постепенно, в течение не менее 1 недели.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
β-адреномиметики	Усиление действия кромоглициевой кислоты
Ипратропий бромид	Усиление действия кромоглициевой кислоты
Кортикостероиды для системного применения	Усиление действия кортикостероидов для системного применения; их доза может быть снижена
Теofilлин	Усиление действия кромоглициевой кислоты

Кетотифен (международное название — ketotifen)

Фирменные названия: Astafen, Konit, Pozitan, Ketasma, Ketotifen, Zaditen, Zetifen.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,001 г; сироп, содержащий 0,0002 г активного вещества в 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Обладает способностью к неконкурентной блокаде H_1 -гистаминовых рецепторов гладких мышц бронхов, через которые гистамин реализует свое бронхоспастическое действие. Также подавляет выброс гистамина (и других медиаторов аллергии, в частности, лейкотриенов) тучными клетками. Подавляет сенсibilизацию эозинофилов рекомбинантными цитокинами человека и вследствие этого устраняет миграцию эозинофилов в очаги воспаления. Одним из свойств препарата является способность подавлять развитие повышенной реактивности дыхательных путей, связанной с активацией тромбоцитов под действием фактора активации тромбоцитов (ФАТ) или под влиянием нервной системы в результате использования симпатомиметиков или воздействия аллергенов.

После приема внутрь препарат практически полностью всасывается. Биодоступность — около 50 %, что связано с метаболизмом при “первом прохождении” через печень. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2-4 ч. Связывание с белками плазмы крови — 75 %. В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой дозы: 1 % — в неизменном виде и 60-70 % — в виде метаболитов.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Профилактика бронхообструкции при всех формах бронхиальной астмы, а также при аллергическом бронхите и астматических симптомах при сенной лихорадке; профилактика и лечение полисистемных аллергических заболеваний (крапивница, аллергические дерматит, конъюнктивит, ринит и др.).

П р и м е н е н и е. Взрослым назначают по 0,001 г 2 раза в сутки (с утренним и вечерним приемом пищи). В случае развития выраженного седативного эффекта следует назначать по 0,0005 г 2 раза в сутки или по 0,001 г однократно вечером. В случае необходимости возможно увеличение дозы до 0,004 г в сутки в 2 приема, в этом случае можно ожидать более быстрого развития эффекта. Детям в возрасте 0,5-3 лет назначают сироп в разовой дозе 0,00005 г (0,25 мл) на килограмм массы тела; кратность

назначения — 2 раза в сутки (утром и вечером). Детям старше 3 лет назначают сироп в дозе 0,001 г (5 мл) или 1 таблетку; кратность назначения — 2 раза в сутки. Отмена кетотифена осуществляется постепенно, в течение 2-4 недель, причем в этот период возможен рецидив астматических симптомов. При приеме препарата возможны, кроме седативного действия, сухость во рту, легкое головокружение; имеются сообщения об увеличении массы тела.

Противопоказания. Беременность, повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Сонливость, ощущение сухости во рту, легкое головокружение, замедление психомоторных реакций (указанные эффекты обычно исчезают самостоятельно).

Особые указания. Не рекомендуется применять в утреннее и дневное время водителям автотранспорта и операторам потенциально опасных механизмов.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Алкоголь	Усиление седативного эффекта кетотифена
Антигистаминные средства	Усиление седативного эффекта кетотифена
Пероральные гипогликемические средства	Увеличение вероятности развития тромбоцитопении
Снотворные и седативные средства	Усиление действия снотворных и седативных средств

9.6. Комбинированные препараты, используемые для профилактики и купирования бронхообструктивного синдрома

Создание комбинированных препаратов, содержащих М-холиноблокаторы и β_2 -адреномиметики, обусловлено наличием у них функционального синергизма, что позволяет использовать их в меньших дозах с большей эффективностью.

Беродуал (Berodual) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий ипратропий бромид (0,00005 г в 1 дозе) и фенотерола гидробромид (0,00002 г в 1 дозе); раствор для ингаляций (0,0005 г и 0,00025 г соответственно).

Используют для купирования и профилактики приступов удушья при различных бронхолегочных заболеваниях. Назначают взрослым и детям старше 3 лет — обычно 1-2 дозы аэрозоля 3 раза в день. При угрозе дыхательной недостаточности — 2 дозы, в случае необходимости через 5 мин — еще 2 дозы, последующую ингаляцию проводить не раньше чем через 2 ч. Раствор для ингаляций: обычная доза — 0,01-0,4 мл раствора (2-8 капель) 3-6 раз в день с интервалами не менее 2 ч. При использовании электрораспылителя: 4 капли в распылитель с 3 мл изотонического раствора натрия хлорида, вдыхать 5-7 мин до полного использования раствора; при использовании ручного распылителя — 20-30 вдохов неразбавленного раствора.

Дитэк (Ditec) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий фенотерола гидробромид (0,00005 г в 1 дозе) и династрия кромогликата (0,001 г в 1 дозе).

Эффективно устраняет и предупреждает бронхоспазм различной этиологии. Обычно для систематического применения взрослым и детям старше 6 лет назначают 4 раза в день с равными промежутками по 2 дозы аэрозоля. В случае необходимости при бронхоспазме — дополнительная ингаляция 1-2 доз аэрозоля; при отсутствии эффекта — через 5 мин ингаляция еще 2 доз аэрозоля. Последующие ингаляции проводить не раньше чем через 2 ч. Для профилактики перед физической нагрузкой (при астме напряжения) или перед контактом с веществами, вызывающими бронхоспазм, — ингаляцию 2 доз аэрозоля. Детям 4-6 лет — 4 раза в день с равными промежутками по 1 дозе аэрозоля.

При применении препарата возможны тремор, сердцебиение, беспокойство. В первые 3 мес. беременности и перед родами препарат назначают только по жизненным показаниям. Нельзя применять совместно с другими бронхолитиками, обладающими сходными механизмами действия.

Интал Плюс (Intal Plus) — дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий кромогликат натрия (0,001 г в 1 дозе) и сальбутамола сульфат (0,0001205 г в 1 дозе).

После ингаляции аэрозоля около 10 % от введенной в организм дозы абсорбируется из дыхательных путей в системный кровоток. Остальная часть препарата выводится из легких с выдыхаемым воздухом или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается и выводится из организма через ЖКТ (около 1 % введенной дозы). Интал Плюс не является средством для купирования приступов бронхоспазма. Препарат используют для поддерживающей терапии. Назначают по 2 ингаляции 4 раза в сутки. В более тяжелых случаях или при интенсивном контакте с аллергеном возможно увеличение дозы до 6-8 ингаляций в сутки. С осторожностью назначают препарат при беременности и лактации. Не следует комбинировать с неселективными β -адреноблокаторами.

Солутан (Solutan) — комбинированный препарат (содержит 8 компонентов, в том числе эфедрина гидрохлорид — 0,0175 г в 1 мл препарата). Входящие в его состав вещества растительного, органического и неорганического происхождения оказывают отхаркивающее и бронхолитическое действие. Препарат можно применять внутрь и ингаляционно (в виде аэрозоля). Взрослым назначают по 10-30 капель 2-3 раза в день после еды; детям 1-6 лет — по 5 капель 2-3 раза в день; 6-15 лет — по 5-10 капель 2-3 раза в день. При приеме препарата возможны: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея; при передозировке — атаксия, головная боль, бессонница, беспокойство, мышечная слабость, дрожь, потливость, боль в области сердца, тахикардия, вентрикулярная аритмия, повышение АД, дерматит.

Трисолвин (Trisolvin) — сироп содержащий в 5 мл 0,015 г амброксола, 0,03 г гуафенезина, 0,05 г теофиллина.

Препарат оказывает муколитическое, отхаркивающее и бронхолитическое действие. Амброксол, входящий в состав препарата, оказывает секретомоторное и секретолитическое действие на железы слизистой оболочки бронхов: увеличивает образование в них слизистого секрета, активизирует гидролитические ферменты, что приводит к снижению вязкости мокроты, а также усиливает движение ресничек мерцательного эпителия бронхов. Гуафенезин является муколитиком, способствующим разжижению мокроты и облегчению ее отхождения. Препарат предпочтительно использовать в случаях, если заболевание сопровождается образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Взрослым обычно назначают по 15-30 мл (1-2 столовые ложки) сиропа три раза в сутки; детям в возрасте от 1 года до 3 лет — по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) сиропа 3-4 раза в сутки. Прием препарата может сопровождаться болью в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, кожными аллергическими реакциями. Препарат не назначают детям в возрасте до 1 года. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также в периоды беременности и лактации.

9.7. Муколитические и отхаркивающие лекарственные средства

Нарушение внешнего дыхания при бронхообструктивном синдроме довольно часто усугубляется нарушением клиренса мокроты. Изменение качества мокроты, а именно уменьшение ее вязкости, наряду с улучшением (облегчением) ее выведения во многом определяет течение и исход бронхообструкции. Действие отхаркивающих лекарственных средств направлено как на разжижение вязкого бронхиального секрета, так и на усиление моторики бронхиол и повышение активности мерцательного эпителия слизистой бронхов. Муколитические средства, разрушая слизиобразующие компоненты мокроты, изменяют ее физико-химические свойства. Муколитические и отхаркивающие средства используют в составе комплексного лечения при обструктивном бронхите, бронхоэктатической болезни, бронхиальной астме, а также при патологии бронхолегочной системы, которая не обязательно сопровождается бронхообструкцией, — пневмонии, туберкулезе легких.

Амброксол (международное название — ambroxol)

Фирменные названия: Ambrobene, Ambrohexal, Ambroxol, Ambrosan, Dignobroxol, Lasolvan, Medovent, Mucosolvan-1000, Frenopect, Амброксол-КМП.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки или таблетки “шипучие” по 0,03 г; капсулы ретард по 0,075 г; сироп, содержащий 0,015 г активного вещества в 5 мл; раствор для приема внутрь или

ингаляций, содержащий 0,0075 г активного вещества в 1 мл; 0,75% раствор для инъекций в ампулах; концентрат для инфузий, содержащий 0,02 г активного вещества в 1 мл, ректальные свечи по 0,015 и 0,03 г.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а . По химической структуре амброксол представляет собой метаболит бромгексина. Оказывает как муколитическое, так и отхаркивающее действие. Муколитическое действие препарата связано со стимуляцией серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, что приводит к увеличению содержания слизистого секрета и изменению соотношения серозного и слизистого компонентов мокроты. Наряду с этим происходит активация гидролитических ферментов и усиление высвобождения лизосом из клеток Кларка, что обеспечивает уменьшение вязкости мокроты. Амброксол увеличивает мукоцилиарный транспорт, а также содержание сурфактанта в легких за счет усиления его синтеза и секреции в альвеолярных пневмоцитах и уменьшения его распада. Препарат оказывает слабо выраженное противокашлевое действие.

Амброксол практически полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 1-3 ч. Биодоступность препарата — около 30 %, что связано с эффектом “первого прохождения” через печень. Связывание с белками плазмы — около 85 %. Препарат проникает через плацентарный барьер, а также обнаруживается в грудном молоке. Метаболизируется в печени. Около 90 % выводится почками в виде метаболитов, менее 10 % выделяется в неизменном виде. Период полувыведения составляет около 22 ч. При тяжелых заболеваниях печени клиренс препарата уменьшается на 20-40 %. Период полувыведения — 10-12 ч.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю . Острый и хронический бронхит, бронхиальная астма с затрудненным отхождением мокроты, бронхоэктатическая болезнь; в педиатрии — стимуляция синтеза сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

П р и м е н е н и е . Взрослым и детям старше 12 лет в первые 2-3 дня назначают по 0,03 г 3 раза в сутки, затем — по 0,03 г 2 раза или по 0,015 г 3 раза в сутки. Капсулы ретард назначают по 0,075 г в сутки. Раствор для приема внутрь — в течение первых 2-3 дней по 4 мл 3 раза в сутки, затем по 2 мл 3 раза в сутки.

Сироп — первые 2-3 дня по 10 мл 3 раза в сутки, затем по 5 мл 3 раза в сутки. При тяжелом течении заболевания дозу не уменьшают в течение всего курса лечения. При парентеральном применении препарат вводят внутримышечно, внутривенно или подкожно по 0,015 г (2 мл), в тяжелых случаях — 0,03 г (4 мл). Для ингаляций назначают взрослым и детям старше 5 лет в виде раствора по 2-3 мл по 1-2 ингаляции в день.

Противопоказания. I триместр беременности, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, судороги любой этиологии.

Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи. При длительном применении высоких доз — боль в эпигастрии, тошнота, рвота. При внутривенном введении, наряду с указанными симптомами возможно чувство оцепенения, артериальная гипотензия, одышка, повышение температуры тела с ознобом.

Особенности применения. Раствор для инъекций фармацевтически несовместим (в одном шприце) с растворами лекарственных препаратов, pH которых превышает 6,3.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Амоксициллин	Усиление проникновения амоксициллина в бронхиальную слизь
Доксициклин	Усиление проникновения доксициклина в бронхиальную слизь
Цефуроксим	Усиление проникновения цефуроксима в бронхиальную слизь
Эритромицин	Усиление проникновения эритромицина в бронхиальную слизь

Бромгексин (международное название — bromhexine)

Фирменные названия: Bisolvon, Broxin, Bromhexin, Solvin, Bromhexin 4 Berlin-Chemie, Bromhexin 8 Berlin-Chemie, Bromhexin 10 Berlin-Chemie, Bromhexine-Ratiopharm, Flegamin, Fulpen A.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,004 г, 0,008 г и 0,016 г; драже по 0,004 г, 0,008 г и 0,012 г; сироп, содержащий 0,004 г активного вещества в 5 мл; раствор для приема внутрь, содержащий 0,004 г, 0,008 г или 0,01 г активного вещества; 0,2 % раствор для инъекций в ампулах; 0,2 % раствор для ингаляций; микстура, содержащая 0,004 г активного вещества в 5 мл; эликсир, содержащий 0,004 г активного вещества в 5 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат обладает муколитическим и отхаркивающим действием (см. Амброксол). Препарат способствует проникновению тетрациклинов и сульфаниламидов в слизистую бронхов. Терапевтический эффект бромгексина проявляется обычно через 1-2 суток после начала приема.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю. Используют для улучшения отделения вязкой мокроты при хроническом бронхите с бронхообструктивным компонентом, бронхиальной астме и других бронхолегочных заболеваниях (трахеит, пневмокониоз, туберкулез и др.).

П р и м е н е н и е. Внутрь взрослым и детям старше 10 лет препарат назначают в виде таблеток, драже, сиропа, раствора для приема внутрь, микстуры, эликсира в дозе 0,008 г 2 раза в сутки. Детям в возрасте до 2 лет назначают по 0,002 г 3 раза в сутки, 2-6 лет — по 0,004 г 3 раза в сутки, 6-10 лет — по 0,006-0,008 г 3 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена: взрослым — до 0,016 г 4 раза в сутки, детям — до 0,016 г 2 раза в сутки. Парентеральное введение препарата рекомендуется в послеоперационном периоде для предупреждения скопления густой мокроты в бронхах. Вводят по 0,002 г подкожно, внутримышечно или внутривенно 2-3 раза в день медленно в течение 2-3 мин. Внутривенное введение осуществляют вместе с изотоническим раствором глюкозы (или натрия хлорида).

П р о т и в о п о к а з а н и я. I триместр беременности и период лактации, детский возраст (до 3 лет).

П о б о ч н ы е э ф ф е к т ы. При длительном применении препарата могут наблюдаться тошнота, рвота, диспептические явления, обострение пептической язвы желудка и 12-перстной кишки, ангионевротический отек (редко).

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Анальгетики наркотические	Затруднение отхождения разжиженной мокроты
Ацетилсалициловая кислота	Усиливается раздражающее действие ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку ЖКТ
Окситетрациклин	Бромгексин способствует проникновению окситетрациклина в легочную ткань
Цефалексин	Бромгексин способствует проникновению цефалексина в легочную ткань
Эритромицин	Бромгексин способствует проникновению эритромицина в легочную ткань

Ацетицистеин (международное название — acetylcystein)

Фирменные названия: Acetylcystein, Acetylcystein Berlin-Chemie, ACC 100, ACC 200, ACC long, Mucobene, Mucomyst, Fluimucil.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 0,1 г; таблетки “шипучие” по 0,1 г; 0,2 г; 0,3 и 0,6 г; капсулы по 0,2 и 0,4 г; гранулят для приема внутрь в пакетиках по 0,1 и 0,2 г; сухое вещество для приема внутрь в пакетиках по 0,1 и 0,2 г; раствор для ингаляций, содержащий 0,2 г активного вещества в 1 мл.

Ф а р м а к о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Препарат обладает муколитическим действием, которое обусловлено способностью сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. Ацетицистеин обладает также антиоксидантным и пневмопротекторным свойствами, что обусловлено способностью сульфгидрильных групп связывать свободные радикалы.

Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

После приема внутрь ацетицистеин быстро и почти полностью абсорбируется в пищеварительном тракте. В печени метаболизируется до цистеина (фармакологически активный метаболит) и диацетицистеина, цистина и далее — до смешанных

дисульфидов. Биодоступность ацетилцистеина после приема внутрь — около 10 %. Максимальная концентрация после приема внутрь достигается через 1-3 ч. Ацетилцистеин может проникать через плацентарный барьер и накапливаться в амниотической жидкости.

Показания к применению. Используется при всех бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся образованием вязкой и слизисто-гнойной мокроты.

Применение. Доза для взрослых составляет 0,2 г 2-3 раза в сутки; для детей 6-14 лет — 0,2 г 2 раза в сутки. Детям 2-6 лет препарат назначают в виде гранулята по 0,2 г 2 раза в сутки, младше 2 лет — по 0,1 г 2 раза в сутки.

Противопоказания. Пептическая язва желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения, кровохарканье, легочные кровотечения, беременность.

Побочные эффекты. Редко наблюдаются тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, носовые кровотечения, крапивница, шум в ушах.

Взаимодействие с препаратами других групп

Лекарственные средства	Результат взаимодействия
Ампициллин	Уменьшение действия ацетилцистеина
Нитроглицерин	Усиление сосудорасширяющего и гипотензивного действия нитроглицерина
Парацетамол	Уменьшение гепатотоксического действия парацетамола
Тетрациклины	Уменьшение действия ацетилцистеина
Морфин	Усиление действия и токсичности морфина
Никардипин	Возможно усиление действия и токсичности никардипина
Нимодипин	Возможно усиление действия и токсичности нимодипина
Пароксетин	Повышение концентрации пароксетина в плазме крови
Пропафенон	Усиление действия и токсичности обоих препаратов

Пропранолол	Возможно усиление действия пропранолола
Тамоксифен	Уменьшение действия тамоксифена
Теofilлин	Усиление действия теofilлина
Триазолам	Усиление действия и токсичности триазолама

Вопросы и задания для самоконтроля

1. *Терапевтический эффект при применении препаратов (или производных) кромоглициевой кислоты наступает через:*

- а) несколько дней;
- б) 1 неделю;
- в) 1-2 недели;
- г) 2-4 недели;
- д) 2 мес.

2. *Противовоспалительная (базисная) терапия бронхиальной астмы предусматривает применение:*

- а) глюкокортикоидов;
- б) антигистаминных препаратов;
- в) антибактериальных средств;
- г) β_2 -адреномиметиков;
- д) пролонгированных теofilлинов.

3. *Из перечисленных ниже препаратов выберите селективные β_2 -адреномиметики:*

- а) атровент;
- б) сальбутамол;
- в) будесонид;
- г) интал;
- д) изопреналин.

4. *Назовите препарат выбора из группы глюкокортикоидов для терапии бронхиальной астмы средней степени тяжести:*

- а) дексаметазон;
- б) преднизолон;

- в) метилпреднизолон;
- г) беклометазон;
- д) любой из перечисленных выше.

5. Больная С. 59 лет страдает атопической бронхиальной астмой, сопровождающейся обильной бронхореей. ЧСС — 60 в минуту. АД 140/90 мм рт. ст. Какой бронхолитический препарат необходимо назначить в комплексной терапии этой больной:

- а) атровент;
- б) эуфиллин;
- в) беклометазон;
- г) интал;
- д) дитэк?

ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ЗАДАНИЯМ

Глава 1. 1 в, 2 а, 3 б, 4 (а-2, б-1, в-3), 5 а, 6 д, 7 д

Глава 2. 1 а, 2 г, 3 д, 4 а, 5 а, 6 г, 7 а, 8 (1 а, 2 д)

Глава 3. 1 б, 2 д

Глава 4. 1 в, 2 б, 3 г, 4 д, 5 б, 6 г

Глава 5. 1 б, 2 б, 3 б

Глава 6. 1 б, 2 в, 3 б, 4 а, 5 (1 а, 2 б)

Глава 7. 1 б, 2 д, 3 б, 4 д, 5 (1 в, 2 б)

Глава 8. 1 б, 2 в, 3 г, 4 в, 5 г

Глава 9. 1 д, 2 а, 3 б, 4 д, 5 а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андрущенко Е.В., Красовская Е.А.* Клиническая фармакология в терапевтической практике. — К.: Вища школа, 1992. — 367 с.
2. *Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Бертрама Г. Катцунга.* — М.-СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. — 670 с.
3. *Балткяйс Я.Я., Фатеев В.А.* Взаимодействие лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1992. — 304 с.
4. *Бекетов А.И.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — Симферополь, 2001. — 230 с.
5. *Белюсов Ю.Б., Леонова М.В.* Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. — М.: ОАО Издательство Бионика, 2002. — 254 с.
6. *Белюсов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблишинг, 1997. — 531 с.
7. *Белюсов Ю.Б., Омеляновский В.В.* Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: Универсум паблишинг, 1996. — 176 с.
8. *Бертрам Г. Катцунг.* Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. — М.-СПб.: Бином-Невский диалект, 1998, Т. 1. — 612 с.; Т. 2. — 670 с.
9. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 422 с.
10. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.* — Х.: Мегаполис, 2002. — 784 с.
11. *Вікторів О.П.* Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків // Ліки. — 1995. — № 6. — С. 3-10.

12. *Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных методов исследования* / Под ред. А.А. Спасова. — М.: Фармединфо, 1995. — 82 с.
13. *Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 744 с.
14. *Дзюблик И.В.* Современные противогриппозные препараты // Фармакологічний вісник. - 1998. — № 2. — С. 49-53.
15. *Змушко Е.И., Белозеров Е.С.* Медикаментозные осложнения. — СПб: Питер, 2001. — 448 с.
16. *Клиническая фармакология* / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Изд-во Московской медицинской академии, 1991. — 444 с.
17. *Клинические испытания лекарств* / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
18. *Коваленко В.Н.* Ревматические болезни: критерии диагностики и программы лечения. — К.: КомПолис, 1999. — 123 с.
19. *Коваленко В.Н., Ангелуца П.А., Викторов А.П.* Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. — К., 1995. — 404 с.
20. *Компендиум 2003* — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2003. — 1388 с.
21. *Кукес В.Г.* Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. А.З. Байчурина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 528 с.
22. *Лещинский Л.А.* К этическим вопросам клинических испытаний новых лекарственных средств // Клиническая медицина. — 1999. — № 6. — С. 50-52.
23. *Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н.* Клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — С. 247-253.
24. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Медпрактика, 1996. — 784 с.

25. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология. — СПб: Фолиант, 2002. — 520 с.
26. *Мітченко М.В.* Обґрунтування екстренної емпіричної антибактеріальної терапії при гострому пієлонефриті // Лікарська справа. — 1996. — № 10-12. — С. 94-97.
27. *Налетов С.В.* Клиническая фармакология. — Донецк: Донбас. — 1997. — Т. 1. — 282 с.; Т. 2. — 284 с.
28. *Окороков А.Н.* Лечение болезней внутренних органов: В 4 т. — Минск: Высшая школа, 1997. — Т. 1. — 552 с.; Т. 2. — 596 с.; Т. 3. — 464 с.; Т. 4. — 480 с.
29. *Основи медичних знань та методи лікування за Девідсоном: У 2 т. / За ред. Кристофера Р.В. Едвардза, Існа А.Д. Бавчера.* — К.: УКСП Кобза, 1993. — Т. 1. — 584 с.; Т. 2. — 652 с.
30. *Остеоартроз.* Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дєдх, І.А. Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
31. *Палий И.* Опыт использования фторхинолонов для лечения микробно-воспалительных заболеваний почек в амбулаторной практике // Провизор. — 2000. — № 8. — С. 44.
32. *Передерий В.Г., Ткач С.М.* Клинические лекции по внутренним болезням: В 2 т. Т.1. Кардиология, ревматология, пульмонология. — К., 1998. — 512 с.
33. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова.* — М.: Литтера, 2003. — 507 с.
34. *Ревматологія: Навчальний посібник / І.М. Ганджа, В.М. Коваленко, Г.І. Лисенко, А.С. Свінціцький.* — К.: Здоров'я, 1996. — 302 с.
35. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия / Под ред. Р. Баркоу, Э. Флетчера.* — М.: Мир, 1997. — Т. 1. — 868 с.; — Т. 2. — 872 с.
36. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1995. — 272 с.

37. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Антибиотики: клиническая фармакология. — 1994. — 589 с.
38. *Фармакология* гипотензивных и диуретических средств / Л.К. Овчинникова, В.Ф. Кремнева, Е.А. Ушакова, В.К. Лепашин. — М.: Университет дружбы народов, 1989. — 90 с.
39. *Фармакотерапия* и клиническая фармакология / Под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма. — Минск: Беларусь, 1996. — 690 с.
40. *Фармацевтические* и медико-биологические аспекты лекарств: В 2 т. / Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 1. — 464 с.; Т. 2. — 448 с.
41. *Фитотерапия* с основами клинической фармакологии / Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Медицина, 1999. — 192 с.
42. *Фролькис А.В.* Прокинетические средства (прокинетики) в лечении моторных расстройств желудочно-кишечного тракта // Терапевт. архив. — 1998. — № 2. — С. 69-72.
43. *Черномордик А.Б.* Применение антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. — К.: Вища школа, — 1988. — 320 с.
44. *Alphs L., Lee H.* Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: a case study / J. Clin. Psych. — 1991. — Vol. 52. — P. 346-348.
45. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2nd edition. Edited by B.G. Katzung. Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1984. — 888 p.
46. *Cohen J.S.* Ways to minimize adverse drug reactions: individualized doses and common sense are key // Postgraduate Medicine. — 1999. — Vol. 106. — P. 163-172.
47. *Dray A., Urban L.* New pharmacological strategies for pain relief // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1996. — Vol. 36. — P. 253-280.
48. *Drug therapy* for gastrointestinal and liver diseases. — Ed. by M. Farthing, A. Balliger. — Martin Dunitz. — 2001. — 468 p.
49. *Eds Siporin C., Heifetz C.L., Domagada J.M.* The New Generation of Quinolones, New York—London, 1990. — 422 p.

50. *Friedman T.M., Polifka T.E.* Teratogenic Effects of Drugs. — Baltimore: John Hopkins University Press, 1994. — 978 p.
51. *Habeeb A.G., Praveen Rao P.N., Knaus E.E.* Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azido bioisostere // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, № 18. — P. 3039-3042.
52. *Korzeniowski O.* Antibacterial agents in pregnancy // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1995. — Vol. 9. — P. 639-651.
53. *McAlindon T.* Glicosamine for osteoarthritis: of a new era? // *The lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9252. — P. 247-248.
54. *Ozols R.F.* Treatment of recurrent ovarian cancer / Increasing options—“Reccurent” results // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2177-2180.
55. *Schoenfeld P.* Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a metha analysis and systematic review of randomizes controlled trials / *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107. — P. 48-54.
56. *The disposition and metabolism of rofecoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in human subjects / Halpin R.A., Porras A.G., Geer L.A. et al.* // *Drug. Metab. Dispos.* — 2002. — Vol. 30, № 6. — P. 684-693.
57. *Vane J.R., Botting R.M.* Mechanism of action of anti-inflammatory drugs // *Scand. J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 102. — P. 9-21.
58. *Watson D.J., Rhodes T., Cai B., Guess H.A.* Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis / *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1105-1110.
59. *Wyatt R.J.* Risks of withdrawing antipsychotic medication / *Arch. Gen. Psych.* — 1995. — Vol. 52. — P. 205-208.

Навчальне видання

Нальотов Сергій Васильович
Зупанець Ігор Альбертович
Бахтєєва Тетяна Дмитрівна
Мальцев Володимир Іванович
Безугла Наталія Петрівна
Вікторів Олексій Павлович
Попов Сергій Борисович
Піняжко Олег Романович
Грінь Владислав Костянтинович
Казаков Валерій Миколайович
Валітова Ірина Алімжанівна
Нальотова Олена Миколаївна
Крайдашенко Олег Вікторович
Беренфус Вадим Якович

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

ПІДРУЧНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

Російською мовою

У двох томах

Том 1

За редакцією І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова

Відповідальний за випуск *Д.Ю. Рубашкін*

Редактор *Н.О. Парфьонова*

Комп'ютерна верстка *В.О. Данилова*

Оформлення обкладинки *О.О. Коровкін*

Підп. до друку 15.12.2005. Формат 60×90¹/₁₆. Папір офсет. Гарнітура Times ET.
Друк офсет. Умов. друк. арк. 28,0. Обл.-вид. арк. 29,5. Тираж 2000 прим. Зам. 1261.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.

Україна, 61002 Харків, вул. Пушкінська, 53.

Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки».

Україна, 61145, м. Харків, вул. Космічна, 26.

Тел./факс (057) 701-0-701.

Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.

Клінічна фармакологія: Підручник: У 2 т. Т. 1 / С.В. Нальотов, К49 І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтеева та ін.; За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. — Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2005. — 448 с.

ISBN 966-615-246-0 (т. 1).

ISBN 966-615-245-2.

У першому томі підручника викладено основні положення клінічної фармакології. На сучасному методичному рівні розглянуто класифікацію, фармакодинаміку, фармакокінетику, взаємодію і побічну дію антигіпертензивних, антиангінальних, антиаритмічних лікарських засобів, а також препаратів, які використовуються для корекції порушень ліпідного обміну, при хронічній серцевій недостатності, порушенні бронхіальної прохідності і впливають на систему згортання крові.

Для студентів медичних та фармацевтичних вузів, інтернів, ординаторів, практикуючих лікарів усіх спеціальностей та клінічних провізорів.

ББК 52.81