Тема 1: Введение

Яды в малых количествах -... лекарства,

а самые полезные препараты в чрезмерных

дозах - ядовиты.

Вильям Витринг 1789 г.

Лекарственные средства сопутствуют человека в течение всей его жизни: от рождения до смерти. Потребление медикаментов стало нормой повседневной жизни. По данным ВОЗ, лекарственная терапия составляет 90% от всех видов медицинской помощи.

Если принять во внимание утверждение инженеров, что безопасен лишь самолет, который стоит на земле в безветренную погоду на недействующем аэродроме, то и безопасное лекарственное средство лишь то, которое находится в закрытой упаковке.

Арсенал современных лекарственных препаратов очень велик. В России зарегистрировано примерно 16,5 тыс. Разумеется, каждый практический врач оперирует лишь небольшим числом лекарств в рамках своей основной специальности – обычно он неплохо знает несколько десятков, в лучшем случае – 100-150 препаратов. Но даже и в этой ситуации врачу не всегда удается главное: назначить больному «его» лекарство – высокоэффективное и безопасное для данного конкретного пациента. При этом «допустимыми нормативами» эксперты ВОЗ считают до 9% ошибочных назначений, обычный уровень на Западе – 6-8%, в России – до 25%.

КФ – наука, занимающаяся изучением ЛС в применении к человеку. Она ставит своей целью оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Клиническая фармакология изучает лечебные качества лекарств, вопросы их взаимодействия с организмом человека, определяет дозы и схемы применения при различных заболеваниях.

Клиническая фармакология является базой для рациональной фармакотерапии и позволяет оптимизировать последнюю, снизив количество ошибок.

Время от момента поступления препарата в организм до развития соответствующего терапевтического действия можно условно разделить на 4 этапа:

- фармацевтический процесс – высвобождение активного вещества изх наполнителя и поступление в организм больного

- фармакокинетический процесс – поступление препарата в область его действия

- фармакодинамический процесс – реализация определенного фармакологического эффекта

- терапевтический процесс – переход фармакологического эффекта в соответствующее терапевтическое действие.

Фармакотерапия – интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении ЛС.

Основная задача фармакотерапии - повышение качества жизни больного. Качество жизни определяют по следующим критериям:

- физическая подвижность;

- отсутствие болей и дискомфорта;

- способность обслуживать самого себя;

- способность к нормальной социальной активности.

Назначение медикаментозных средств нельзя проводить “на всякий случай”, без определенных показаний.

Риск, связанный с приемом лекарственных средств, стал основной медицинской проблемой за последние 40 лет. Эта озабоченность усилилась после несчастья с талидомидом в 1960-61 гг., когда после приема его беременными женщинами, родились дети, ужаснувшие мир своим уродством. Это был исключительно драматический пример из всей практики лекарственной терапии.

Так не менее в Канаде лекарственные препараты постоянно принимают 37% женщин и 27% мужчин. Житель Дании получает дозу транквилизатора каждые 2 дня. В Великобритании в одном случае из 10 ночной сон поддерживается снотворным.

При любом патологическом процессе в организме “включается” компенсаторные и приспособительные механизмы, способствующие выздоровлению.

Фармакотерапия - один из основных методов консервативного лечения. Современная фармакотерапия представляет собой быстро развивающееся направление клинической медицины и разрабатывает научную систему применения ЛС. Динамика симптомов заболевания в процессе фармакотерапии может быть критерием клинической оценки качества и степени достигаемого фармакологического эффекта.

Главный принцип клинической фармакотерапии - рациональность. Выбор препаратов должен быть минимальным по количеству названий и доз и одновременно адекватным тяжести заболевания, чтобы оказать действенную помощь страдающему человеку.

Фармакотерапия должна быть эффективной, т.е. обеспечивать в определенных клинических ситуациях успешное решение поставленных задач лечения. Стратегические цели фармакотерапии могут быть разными: излечение (в традиционном понимании), замедление развития или купирование обострения, профилактика развития заболевания (и его осложнений) или устранение тягостных или прогностически неблагоприятных симптомов. При хронических заболеваниях медицинская наука определила основной целью лечения больных контроль над заболеванием при хорошем качестве жизни (т.е. субъективно хорошем состоянии больного, физической подвижности, отсутствии болей и дискомфорта, способности обслуживать самого себя, социальной активности).

Виды фармакотерапии:

1. этиотропная (устранение причины заболевания)
2. патогенетическая (влияющая на механизм заболевания)
3. заместительная (компенсация недостатка в организме жизненно важных веществ)
4. симптоматическая (устранение отдельных синдромов или симптомов заболевания)
5. общеукрепляющая (восстановление нарушенных звеньев адаптационной системы организма)
6. профилактическая (предупреждение развития острого процесса или обострения хронического).

При остром заболевании наиболее часто лечение начинают с этиотропной или патогенетической терапии. При обострении хронических заболеваний выбор вида фармакотерапии зависит от характера, тяжести и локализации патологического процесса, возраста и пола больного, состояния его компенсаторных систем, в большинстве случаев лечение включает все виды фармакотерапии.

Рациональная фармакотерапия конкретного больного включает решение следующих задач:

* определение показаний к фармакотерпии и ее цели
* выбор ЛС или комбинации ЛС
* выбор путей и способов введения, а также форм выпуска ЛС
* определение индивидуальной дозы и режима дозирования ЛС
* коррекция режимов дозирования ЛС в процессе лечения
* выбор критериев, методов, средств и сроков контроля фармакотерапии
* обоснование сроков и длительности фармакотерапии
* определение показаний и технологии отмены ЛС.

С чего необходимо начинать проведение фармакотерпии?

Перед началом фармакотерапии следует определить необходимость ее проведения.

Если вмешательство в течение заболевания необходимо, препарат можно назначать при условии, что вероятность его терапевтического эффекта больше вероятности нежелательных последствий его применения.

Фармакотерапия не показана, если заболевание не изменяет качества жизни больного, прогнозируемый ее исход не зависит от применения ЛС, а также, если нелекарственные способы лечения эффективны и безопасны, более предпочтительны или неизбежны (например, необходимость экстренной хирургической операции).

Один из важнейших принципов клинической фармакологии – назначать лекарство, когда для этого есть показания. Назначение «на всякий случай» витаминов группы В, проявляющих у ряда людей аллергенные свойства, повышает число анафилактических реакций. Повышенная температура – это защитная реакция организма, и в подавляющем числе случаев при температуре ниже 38 С назначение жаропонижающих не требуется. «Притчей во языцех» стало рутинное назначение антибиотиков при вирусных заболеваниях с первого дня болезни для «профилактики вторичной инфекции». Доказано, что число бактериальных осложнений при вирусной инфекции не зависит от применения антибиотиков, а при ретроспективном анализе случаев АШ на антибиотики с летальным исходом было установлено, что в 60% случаев показаний для их назначения не было.

Современный врач должен ориентироваться в наличии и результатах контролируемых клинических испытаний. Множество традиционно используемых препаратов испытаний такого рода не выдерживают. Далеко не всегда реклама препаратов соответствует их реальным качествам. При этом стоит обращать внимание на репутацию фирмы, производящей лекарства, поскольку одни и те же лекарства, производимые разными фирмами, могут иметь серьезные качественные отличия.

Приняв решение о назначении какой-то группы, врач выбирает конкретный препарат. В последние годы лечение часто начинают с регламентированных ЛС. Регламентированные препараты первого выбора при многих распространенных заболеваниях хорошо известны, их, как правило, и назначают. Препарат первого выбора включен в государственный перечень жизненно важных средств, имеется в формуляре лечебного учреждения и предлагается в утвержденных стандартных схемах лечения для рассматриваемой категории больных. При указании в анамнезе на непереносимость или достоверное отсутствие эффекта при применении регламентированного препарата выбирают другой, соответствующий оптимальному. Он тоже может оказаться регламентированным препаратом, однако в конкретной клинической ситуации может возникнуть необходимость в выборе нестандартного препарата.

После выбора препарата необходимо уточнить информацию о начале и времени развития максимального его действия, всех фармакологических эффектах и обязательно соотнести риск развития нежелательных эффектов с сопутствующими заболеваниями у конкретного больного. После этого иногда приходится отказаться от применения выбранного ЛС. Например, при наличии всех показаний к назначению больному нитратов, их не назначают при сопутствующей глаукоме или повышении внутричерепного давления.

Лечение обычно назначают с регламентированной средней дозы и рекомендованного режима приема препарата (с учетом пути введения). При определении индивидуальной дозы препарата исходят из представления о его средней дозе, т.е. дозе, обеспечивающей терапевтические концентрации ЛС в организме при избранном пути введения у большинства больных. Индивидуальную дозу определяют как отклонение от средней, необходимой для конкретного случая. Необходимость в уменьшении дозы возникает в связи с возрастными изменениями, при нарушении функций органов, участвующих в элиминации ЛС, нарушении гомеостаза, изменении чувствительности рецепторов в органах-мишенях, индивидуальной гиперчувствительности и т.д.

Препарат в дозах, превышающих средние, назначают при снижении биодоступности ЛС, низкой чувствительности к нему больного, а также применении препаратов, ослабляющих его эффекты. Индивидуальная доза ЛС может существенно отличаться от указанной в справочниках и руководствах. В процессе применения дозу корректируют.

Курс лечения может колебаться от однократного введения лекарства до пожизненного введения.

Своевременная отмена ЛС – важный этап фармакотерапии. Возможны следующие обоснования к отмене ЛС или их комбинации:

- достижение цели фармакотерапии, т.е. купирование патологического процесса либо восстановление функции, нарушение которой служило основанием для назначения лекарственного препарата;

- ослабление или исчезновение терапевтического эффекта, что может быть связано с особенностями фармакологического действия препарата или формированием необратимых изменений в органах-мишенях;

- преобладание противопоказаний над показаниями к применению ЛС в результате развития патологического процесса или возрастание степени риска опасных последствий действия препарата;

- замены на препарат аналогичного действия (например, дигиталисная интоксикация – абсолютное противопоказание к применению всех сердечных гликозидов).

Отмена ЛС противопоказана, если оно служит единственным фактором поддержания жизненно важных функций организма или при его отмене возможна декомпенсация функций, обеспечивающих адаптацию больного к окружающей среде.

Возможны следующие варианты отмены ЛС в зависимости от вероятности развития синдрома отмены:

- прекращение применения ЛС – возможно для подавляющего большинства препаратов при их кратковременном применении;

- постепенное снижение суточной дозы – длительность этого этапа зависит от сроков, необходимых для восстановления вызванных ЛС функциональных изменений (например, угнетенной функции коры надпочечников при длительном приеме глюкокортикостероидов);

- отмена ЛС «под прикрытием» другого ЛС, препятствующего развитию нежелательных последствий отмены (например, отмена клофеллина на фоне β-адреноблокаторов или других антигипретензивных препаратов).

Показанием к комплексной фармакотерапии может служить либо наличие у пациента двух и более разных патологических процессов, при каждом из которых необходимо лекарственное лечение, либо заболевание, при котором показана этиотропная, патогенетическая и/или симптоматическая фармакотерапия.

Цели комбинированного применения ЛС – усиление терапевтического эффекта ( при недостаточной эффективности одного препарата), снижение дозы препарата для ослабления его токсических или нежелательных эффектов либо нейтрализация нежелательного действия основного препарата.

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

С клинической точки зрения следует различать главное и побочное действие лекарств.

Главным является действие, с помощью которого достигается терапевтический эффект, все же остальные реакции - побочные. В зависимости от целей лечения главное и побочное действие могут меняться ролями. Так, при язвенной болезни главное действие атропина - антисекреторное и спазмолитическое, побочное - расширение зрачков и паралич аккомодации. В офтальмологии - наоборот. К побочным явлениям относят органотоксическое, ортостатическое, диспептическое действие, аллергические реакции, тератогенный, мутагенный эффекты.

Особый вид извращенных реакций - идиосинкразия, т.е. полная непереносимость препарата, обусловленная дефицитом обезвреживающих ферментов в организме.

Как в клинике, так и экспериментальной медицине, существует понятие “обратимое действие”, когда восстанавливается деятельность органа после отмены препарата (пробуждение после наркоза). Необратимое действие обусловлено деструкцией ткани. Действие почти всех лекарств в токсических дозах необратимо.

В зависимости от способности всасываться в кровь, различают местное и резорбтивное действие. В свою очередь, резорбтивное действие может быть прямым (сердечные гликозиды оптимизируют работу сердца) и косвенным (одновременно улучшается кровоток в почках и печени). Рефлекторное действие - это вариант косвенного действия. Оно может возникать при местном или общем влиянии препарата (горчичники, нашатырный спирт, термопсис).

Сущность избирательного действия заключается в том, что фармакологическая реакция может произойти только в данной группе клеток (селективные β-адреноблокаторы действуют только на в1 - рецепторы сердца).

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Пролонгированные лекарственные средства

В современной медицине становятся все более популярными медленно высвобождающиеся в желудочно-кишечном тракте формы. Преимущества их очевидны. Их принимают реже, всего 1-2 раза в сутки, что значительно более удобно и для больных, и для медицинского персонала. Медленно высвобождающиеся лекарственные формы позволяют избежать:

1) токсического воздействия на слизистую оболочку;

2) токсических пиков концентраций препарата в плазме.

Пролонгирование эффекта достигается с помощью покрытий таблеток, растворяющихся с разной скоростью или специальных химических соединений (кинлентин, хинолоны, пролонгированные нитраты).

2. Комбинированные лекарственные средства

Особенно удобны для лечения хронических больных и больных пожилого возраста, которым требуется длительное назначение нескольких препаратов. Практическими наблюдениями доказано, что чем меньше больному выписано таблеток, тем больше вероятность того, что он будет их принимать регулярно. Результат совместного применения препаратов с одинаковыми показаниями, но разной фармакодинамикой не только суммирует, но часто и потенцирует (взаимоумножает) клинический эффект (бисептол=триметоприм+сульфаметоксазол).

При этом уменьшаются побочные реакции, ограничивающие применение больших доз одного препарата.

3. Суточные ритмы

Хронофармакология - новое направление, изучающие зависимости фар. эффекта от времени дня, времени года, собственных биоритмов человека.

Известно, что морфин более эффективен во второй половине дня, а нитроглицерин и глюкокортикостериоды - утром. Суточные ритмы имеют важное значение для возможного снижения доз, а, следовательно, и побочных проявлений необходимого больному препаратов.

ПУТИ ИЗЫСКАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В природе существует неисчислимое количество сложных потенциально полезных или вредных для организма человека веществ, источниками которых служат животные, растения, бактерии и грибы. Некоторые из них уже заняли прочное место в медицине, другие можно использовать для получения полусинтетических лекарственных препаратов. Однако, большинство новых средств относится к числу чисто синтетических.

До конца XIX века открытие нового лекарственного препарата было исключительно результатом случайной творческой удачи и озарения. Поль Эрлих (1854-1915 гг.) дал научную основу исследованиям в области селективной токсичности и прогнозирования действия на организм человека. Фармакология отделилась как наука из отделов физиологии. Это привело в последние 45 лет к тому, что получило затем удачное название “лекарственного взрыва”. Появление тысячи новых лекарств, а также “информационный взрыв” в медицине - все это вызвало потребность в специалистах - клинических фармакологах.

Работа клинического фармаколога заключается в обогащении практической медицины сведениями, позволяющими оптимизировать лечение больных. Но терапевтический успех зависит и от специалиста, назначающего лекарственное средство конкретному больному. Гуманный и заботливый врач или фельдшер не может обойтись без знаний как по фармакодинамике, так и по фармакокинетике.

Медик, выписывающий рецепт больному, должен быть заинтересован в качестве препарата. В аннотации, сопровождающей его, дается информация о структуре, условиях хранения, составе лекарственной формы, биодоступности, периоде полувыведения, побочных эффектах и т.д.

Терапевтическая оценка - это определение клинической ценности лекарства и способа его применения. Получить терапевтическую оценку нового препарата можно по результатам:

а) экспериментальных испытаний на животных (скрининга новых биологически активных соединений);

б) наблюдений за эффективностью и побочными эффектами в клинике на контингенте больных.

При этом лечебный эффект нового препарата сравнивают с известными лекарствами или с плацебо-индифферентным препаратом, по форме напоминающем новое средство. Использование плацебо “слепым методом” или “двойным слепым методом” (когда о нем не знает ни больной, ни врач) позволяет исключить элементы внушения при клиническом испытании.

Несомненно, что создание лекарственного средства - процесс чрезвычайно трудоемкий и дорогостоящий. И лишь 1% из всего количества потенциальных лекарственных веществ становится лицензируемыми препаратами.

Тема 2: Фармакокинетика

ФАРМАКОКИНЕТИКА – раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками крови, распределение и выведение ЛС.

Фармакокинетика состоит из следующих взаимосвязанных этапов:

1. Адсорбции (всасывания) - проникновения лекарственного вещества через биологические мембраны.

2. Распределения в органах и тканях.

3. Биотрансформации (метаболизма) с образованием метаболитов и изменением свойств лекарственных веществ.

4. Экскреции (выделения).

1. Адсорбция

Организм человека можно представить в виде лабиринта, состоящего из пространств, заполненных различными жидкостями. Пространства эти могут быть замкнутыми и открытыми для внешней среды (кишечник, почечные канальцы).

Все пространства выстланы слоем клеток.

В тощей кишке и в почечных канальцах между клетками эпителия имеются многочисленные просветы, через которые легко проходят водорастворимые вещества.

Этот эпителий с точки зрения фармакокинетики является пропускающим. Плотное прилегание клеток в желудке и мочевом пузыре не позволяет жидкости всасываться, это - прочный эпителий, значительно затрудняющий проникновение лекарственных веществ.

Выделяют следующие способы проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны:

1) пассивная диффузия - направлена в сторону меньшей концентрации вещества (из ЖКТ в кровь, из крови в ткани), не требует затраты энергии;

2) фильтрация через поры клеточных стенок ограничивает проникновение крупных молекул;

3) активный транспорт осуществляется с помощью специальных транспортных систем (молекул-носителей) с потреблением энергии, иногда против концентрации (концентрация йода в клетках щитовидной железы в 50 раз больше, чем в крови);

4) пиноцитоз - захват крупных молекул путем инвагинации клеточной мембраны и образования вакуоли.

Всасывание ЛС зависит от физико-химических свойств ЛС и лекарственной формы, состояния ЖКТ пациента, взаимодействия ЛС с содержимым желудка и кишечника, параметров фармакокинетики ЛС.

Физико-химические свойства ЛС и лекарственные формы:

- длительность расщепления таблетки или капсулы

- время растворения в содержимом желудка и кишечника

- присутствие высушивающих веществ (эксципиентов) в таблетке или капсуле

- стабильность в жкт

- физико-химические свойства ЛС (жирорастворимость, гидрофильность)

Состояние ЖКТ пациента:

- рН содержимого ЖКТ

- скорость опорожнения желудка

- время прохождения ЛС по тонкой кишке

- наличие заболеваний ЖКТ

- интенсивность кровоснабжения ЖКТ

- активность ферментов.

Взаимодействие ЛС с содержимым желудка и кишечника:

- взаимодействие с другими ЛС

- взаимодействие с пищей.

Фармакокинетические характеристики препарата:

- метаболизм в стенке кишечника

- метаболизм под действием кишечной микрофлоры.

Влияние заболеваний и патологических состояний ЖКТ на всасывание ЛС.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заболевание, патологическое состояние | Усиление всасывания | Ослабление всасывания |
| Ахлоргидрия | Ацетилсалициловая кислота | Феноксиметилпенициллин, тетрациклин, цианкобаламин |
| Постгастрэктомический синдром | Цефалексин, алкоголь, феноксиметилпенициллин | Этамбутол, фолиевая кислота, препараты железа, хинидин |
| Болезнь Крона, стеноз привратника | Эритромицин, пропранолол | Кишечно-растворимые лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты |
| Панкреатит, синдром мальабсорбции | - | Цианкобаламин, феноксиметилпенициллин, дигоксин, жирорастворимые витамины |

Многие ЛС могут ухудшать всасывание нутриентов (белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов), приводят при длительном применении к их дефициту.

Влияние ЛС на всасывание пищевых веществ

|  |  |
| --- | --- |
| ЛС или группа ЛС | Результат нарушения всасывания нутриентов |
| Антациды | Дефицит железа, витамина В1 |
| Цитостатики | Дефицит белков, макро- и микроэлементов |
| Антибиотики | Дефицит витамина К |
| Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов | Дефицит железа |

Буккальное и сублингвальное применение ЛС способствуют его быстрому всасыванию. К недостаткам этих путей введения относят неприятный вкус препарата и необходимость держать его во рту. Сублингвально традиционно применяют нитраты, однако часто – и другие препараты (каптоприл).

Ректальный способ введения ЛС может быть альтернативой парентеральному введению при наличии у больного тошноты, рвоты. Площадь всасывающей поверхности при ректальном введении меньше, поэтому в некоторых случаях абсорбция менее полная, чем при пероральном введении.

При ректальном применении ЛС попадают в системный кровоток, минуя печень, в результате чего их биодоступность повышается (например, метопролола, морфина).

При ингаляционном введении поступающие в легкие ЛС (например, средства для ингаляционного наркоза, β2-адреномиметики, ингаляционные кортикостероиды) всасываются быстро, главным образом за счет пассивной диффузии. Чем меньше размер частицы аэрозоля, тем выше вероятность абсорбции ЛС. Частицы диаметром более 20 мкм оседают в крупных бронхах, затем выделяются наружу и проглатываются. Аэрозольные частицы диаметром 2 мкм могут достичь мелких бронхов.

ЛС назначают парентерально в следующих случаях:

- если они разрушаются кислой средой желудка (препараты бензилпенициллина)

- если они подвергаются активному метаболизму при первом прохождении через печень (лидокаин)

- в случае невозможности обеспечения приверженности больного к терапии (деменция)

- для ускорения действия.

Скорость всасывания ЛС после внутримышечной инъекции зависит также от интенсивности кровообращения в месте инъекции. Например, всасывание может быть замедленно при сердечной недостаточности.

2. Распределение

После всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта или непосредственного введения в кровоток начинается их распределение в организме.

В крови и других тканях многие препараты вступают в обратимую связь с белками. Препараты с высокой растворимостью в жирах (тиопентал, ДДТ) откладывается в жировой и мышечной тканях. Фенотиазины, благодаря химическому средству откладываются в меланинсодержащих тканях, иногда вызывая ретинопатию. Многие вещества циркулируют в плазме в свободном виде, это фармакологически более активная часть введенной дозы. Избирательно связанная с протеином часть дозы представляет собой биологический резервуар препарата.

Биодоступность - это содержание свободного (не связанного с белками) вещества в плазме. Она зависит от физико-химических свойств самого вещества, лекарственной формы, пути введения.

Большинство ЛС распределяется в организме неравномерно. Одни ЛС проникают только через эндотелий капилляров и поэтому распределяются лишь в межклеточной жидкости. Другие легко проникают через цитоплазматические оболочки и распределяются по всему организму. Чтобы достичь места своего действия (биофазы), небольшим молекулам ЛС достаточно обладать гидрофильностью. Для более крупных молекул основное условие абсорбции и распределения в тканях – растворимость в жирах.

В месте действия молекулы ЛС связываются со специфическими рецепторами, что и определяет клинический эффект данного препарата.

Состояние гемодинамики – определяющий фактор в распределении ЛС. Например, при геморрагическом шоке или застойной СН кровоснабжение большинства органов снижено (в меньшей степени головного мозга и миокарда). Замедление кровотока в печени и почках замедляет выведение ЛС. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет быстро нарастать, а действие препарата удлиняться.

3. Биотрансформация (метаболизм).

Почти все лекарственные вещества подвергаются в организме биотрансформации, т.е. различным превращениям, и лишь некоторые из них выделяются в неизменном виде. Обычно в результате биотрансформации ЛС снижается его растворимость в жирах (липофильность) и повышается растворимость в жирах (гидрофильность), а также изменяется его фармакологическая активность.

Биотранформация происходит во всех органах, но главный их них - печень. Поэтому заболевания печени нередко являются противопоказанием для назначения ряда препаратов (антибиотики, барбитураты, допегит...). Ферменты печени инактивируют практически любые химические соединения.

Кишечник – второй по значимости орган метаболизма ЛС (циклоспорин, нифедипин, верапамил).

4. Экскреция

Выведение метаболитов и лекарственных веществ из организма происходит различными путями: с мочой, калом, потом, слюной, желчью и т.д.). Легкими выделяются летучие вещества (эфир, фторотан, этиловый спирт...).

Значение элиминации лекарственных препаратов с грудным молоком слишком незначительно для организма матери, но может оказать серьезное влияние на организм ребенка.

Прием препаратов должен быть спланирован таким образом, чтобы снизить риск воздействия на ребенка. Препараты с коротким периодом полувыведения, принятые сразу после кормления, будут присутствовать в молоке в меньших количествах.

Большинство лекарственных препаратов выводится через почки. На скорость почечной экскреции в определенной степени оказывает влияние рН мочи. При кислой реакции мочи лучше выводятся щелочные соединения и наоборот.

Некоторые ЛС способны изменять рН мочи и крови, что необходимо учитывать при их совместном назначении. Например, аммония хлорид, аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты вызывают закисление мочи. Ощелачивание мочи происходит при использовании антацидов, натрия гидрокарбоната, тиазидных диуретиков.

Почечный клиренс - это частное от деления скорости появления препарата в моче на его концентрацию в плазме (мл/мин). Значение почечного клиренса позволяет оценить биологическую жизнь препарата. Жирорастворимые вещества имеют низкий почечный клиренс, поэтому медленнее выводятся из организма, чем гидрофильные.

При почечной недостаточности дозы многих ЛС необходимо снижать.

Препараты выделяются и через печень (диазепам). В таких случаях определяют печеночный клиренс.

Элиминация представляет собой суммарный результат инактивации лекарств в тканях и экскреции. Для оценки элиминации используют такой показатель, как полупериод жизни (Т1/2). Т1/2 - это время, за которое из организма элиминирует половина введенной дозы. Медленнее элиминируют жирорастворимые, связанные с белками крови, неионизированные вещества.

Тема 3: Фармакодинамика

Фармакодинамика изучает механизм действия, характер, силу и длительность фармакологических эффектов ЛС у человека.

ЛС могут влиять на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток.

Большинство ЛС, связываясь с рецепторами или другими молекулами – мишенями, образуют комплекс ЛС-рецептор, что приводит к количественному изменению физиологических и биохимических процессов в организме человека (оказывают прямое действие). ЛС в этом случае, как правило, имеет структурное сходство с эндогенным медиатором. Если условно принять эффект медиатора, связывающегося с рецептором, за единицу, ЛС можно подразделить на следующие группы:

- агонисты – ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект, равный или превышающий единицу. (Все медиаторы – агонисты своих рецепторов);

- антагонисты – ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект равный нулю;

- частичные агонисты – ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие эффект больше нуля, но меньше единицы;

- суперантагонисты – ЛС, связывающиеся с рецепторами эндогенных медиаторов и вызывающие «отрицательный» эффект, т.е. эффект, противоположный «естественному».

Кроме «прямого действия», существует опосредованное действие – влияние ЛС на метаболические процессы путем изменения активности ферментов. ЛС, связываясь с ферментами, ингибируют или активируют их обратимо или необратимо.

Характер и сила взаимодействия ЛС проявляется фармакологическим ответом. Основное действие ЛС – эффект, используемый в лечебных целях у данного пациента. Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС второстепенные. В тех случаях, когда они вызывают функциональные нарушения, их рассматривают как нежелательные лекарственные реакции. Один и тот же эффект в одном случае считают основным, в другом – второстепенным.

Оказываемое ЛС действие проявляется системно (генерализованно) или местно (локально). Местное действие вызывают мази, присыпки. В большинстве случаев при проникновении ЛС в биологические жидкости организма проявляется его системное действие.

По фармакологическим эффектам все ЛС можно подразделить на вызывающие специфическое действие и неспецифическое.

Препараты, оказывающие неспецифическое действие, вызывают широкий спектр фармакологических эффектов, влияя на различные биохимические системы. Это витамины, глюкоза, аминокислоты, макро- и микроэлементы, растительные адаптогены (женьшень, элеутерококк). Эти препараты имеют широкие показания к применению в связи с отсутствием четких границ, определяющих их основной фармакологический эффект.

Если ЛС влияет как агонист или антагонист на рецепторный аппарат определенных систем, его действие рассматривают как специфическое (антагонисты и агонисты адренорецепторов). Влияние этих препаратов на рецепторы проявляется независимо от того, в каких органах они расположены. Поэтому, несмотря на специфичность действия этих средств, их фармакологическое действие будет разнообразным. Так, ацетилхолин вызывает сокращение гладких мышц бронхов, ЖКТ, увеличивает секрецию слюнных желез, а атропин оказывает противоположное действие.

Избирательность (селективность) действия проявляется, когда ЛС изменяют активность отдельных подтипов рецепторов, например пропранолол блокирует все β-рецепторы, а атенолол – селективно β1-рецепторы (сердце). Избирательность действия проявляется в небольших дозах, при увеличении дозы селективно действующие ЛС обычно вызывают фармакологический эффект, соответствующий специфическому действию препарата.

При введении ЛС возможны следующие реакции:

- ожидаемый фармакологический ответ

- гиперреактивность – повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС

- толерантность – снижение чувствительности к применяемому ЛС (например, при длительном приеме β2-адреномиметиков)

- идиосинкразия – индивидуальная чувствительность (непереносимость) к данному ЛС; она может быть обусловлена генетически отсутствием ферментов, метаболизирующих данное ЛС;

- тахифилаксия – быстро развивающаяся толерантность (например, к нитратам при непрерывном применении).

После введения препарата выделяют латентный период действия, время развития максимального действия, периоды удержания эффекта и последействия.

Длительность латентного периода действия ЛС определяет его выбор, особенно при ургентных ситуациях. В одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других – дням и неделям (верошпирон). Длительность латентного периода может зависеть от связывания препарата с белками плазмы крови (например, дигитоксина), накопления в месте воздействия.

Время развития максимального эффекта также определяет выбор препарата при различных состояниях (например, пенициллинов), а также его следует учитывать при применении некоторых ЛС (например, препараты инсулина короткого действия назначают за 30 мин до еды).

Время удержания эффекта – объективный фактор, определяющий кратность назначения и длительность приема ЛС.

Период последействия также следует учитывать при применении некоторых ЛС (например, снотворных длительного действия).

Обилие лекарственных веществ, известных современной медицине, отнюдь не означает, что каждый препарат обладает индивидуальным механизмом действия.

Понимание механизма действия важно не только для фармаколога, занятого поиском совершенных препаратов, но и помогает правильно использовать их в клинике.

Например, если при гипертензии или бронхиальной астме препараты с одинаковым механизмом действия (эуфиллин и эфедрин, резерпин и анаприлин) приведут к усилению терапевтического эффекта, то при этом усилятся и побочные эффекты (тахикардия, депрессия).

Правильный же подбор препаратов с разными механизмами действия (антациды и Н2-гистаминоблокаторы при язвенной болезни) так же позволяет добиться аддитивного действия, но при этом могут уменьшиться и побочные реакции.

Дозы.

То наименьшее количество препаратов, которое способно вызывать лечебный эффект, называют минимальной терапевтической дозой.

Степень изменения эффекта может прямо зависеть от дозы препарата. Такая взаимосвязь типична, например, для фуросемида. Как правило, одновременно усиливаются и токсические проявления.

Увеличение дозы тиазидовых диуретиков более 2.5 - 10 мг не сопровождается увеличением диуреза. Графически получается плато. Эта доза называется максимальной терапевтической. При превышении ее могут появиться новые, иногда нежелательные механизмы действия препарата. Например, симпатомиметики вначале вызывают дилятацию бронхов. При превышении max. терапевтической дозы развивается тахикардия.

Оптимальный лечебный эффект дают средние дозы. Для ядовитых (список “А”, venena) и сильнодействующих (список “Б”, neroica) препаратов определены высшие разовые и суточные дозы.

Доза препарата, при которой начинают проявляться токсические явления называется минимальной токсической.

Смертельная доза (dosis letalis) - это количество препарата, вызывающее смерть организма.

Диапазон между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозой называется широтой терапевтического действия. Чем она больше, тем удобнее препарат для использования.

Эффективность - это способность лекарственного вещества оказать максимально возможное действие. В качестве примера можно вновь привести мочегонные. Фуросемид в обычной дозе усиливает диурез сильнее, чем гипотиазид, взятый в max. терапевтической дозе в 2.5 раза, в связи с чем считается высокоэффективным препаратом.

Тема 4: Побочные эффекты лекарственных препаратов

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, побочные реакции (неблагоприятные лекарственные реакции) – вредные, опасные для организма реакции, развивающиеся при приеме ЛС в дозах, используемых у человека для профилактики, диагностики и/или лечения заболеваний, а также для коррекции и модификации физиологических функций.

Токсические эффекты, в отличие от побочных, развиваются в результате превышения дозы ЛС и не возникают при обычных терапевтических дозах, при этом степень их выраженности дозозависима (например, головная боль при приеме блокаторов медленных кальциевых каналов).

Степень риска развития побочных эффектов при использовании различных лекарственных препаратов вариабельна. Например, при применении нистатина риск развития побочных эффектов практически равен нулю, а при использовании иммунодепрессантов или цитостатиков – очень велик.

Ежегодно увеличивается количество людей, не переносящих от одного до нескольких ЛС. Побочные эффекты возникают у 18-40% пациентов, принимающих лекарственные препараты, но служат поводом обращения к врачу лишь у 4-6%(0,3-5% из них необходима госпитализация, в т.ч. 3% - в отделение интенсивной терапии).

Частота развития побочных реакций и их тяжесть зависят от индивидуальных особенностей пациента, его пола и возраста, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик ЛС, его дозы, длительности применения, пути введения, а также лекарственного взаимодействия.

Одна из причин увеличения количества побочных реакций – нерациональное и необоснованное применение ЛС (лишь в 13-14% случаев оно оправдано, в 23% - сомнительно, в 63-64% - нецелесообразно).

Росту осложнений фармакотерапии способствует также все большее распространение самолечения.

Побочное действие ЛС возникает при их применении как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара.

В амбулаторном лечении побочные реакции часто вызывают сердечные гликозиды, антигипертензивные средства, антикоагулянты, некоторые диуретики, антибиотики, НПВС. Наиболее часто развиваются аллергические реакции; прием ацетилсалициловой кислоты (в т.ч. в качестве антиагреганта) у 8% пациентов может вызвать развитие язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

При стационарном лечении побочные реакции на ЛС отмечают у 17-30% больных. Побочные эффекты вызывают антибиотики (до 25-30% всех побочных эффектов), анальгетики, психотропные препараты, сердечные гликозиды, мочегонные, антидиабетические препараты, сульфаниламиды, препараты калия. Наиболее распространены поражения кожи, печени, тромбозы и тромбоэмболии, нарушение гемопоэза, свертываемости крови, поражение ЖКТ, нарушения психики, содержания электролитов, анафилактические реакции.

Побочные эффекты ведут к летальным исходам у 0,24-5% больных, находящихся на стационарном лечении. Их причины – желудочно-кишечные кровотечения и осложнения пептических язв (при использовании глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов), другие кровотечения (при применении цитостатиков), апластическая анемия и агранулоцитоз (при назначении цитостатиков, препаратов золота, некоторых НПВС), поражения печени (наиболее часто при применении противотуберкулезных и психотропных препаратов, цитостатиков, тетрациклина), анафилактический шок (особенно при применении пенициллинов и новокаина), поражения почек (при приеме НПВС, аминогликозидов), снижение резистентности к инфекциям (при назначении цитостатиков, глюкокортикоидов).

Особенно часто лекарственные осложнения развиваются в следующих группах риска:

- пациенты с нарушениями функции печени и почек

- пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, а также препараты с низким терапевтическим индексом

- пациенты пожилого возраста, что связано с самолечением, одновременным приемом большого количества лекарственных препаратов (при применении 4-5 препаратов лекарственное взаимодействие развивается у 4,5% пациентов, 20 препаратов – у 40-45%), возрастными изменениями функций организма. Поэтому больным пожилого и старческого возраста необходимо снижение дозы иногда в 1,5-2 раза

- беременность; лекарственная терапия у беременных должна подбираться с особой осторожностью, особенно ЛС, обладающих тератогенным действием.

Классификация побочного действия ЛС.

1. Токсические эффекты.

Передозировка ЛС может быть связана с различными причинами. Одна из них – рекомендуемые дозы препаратов ориентированы на человека с массой тела 60-70 кг, что не учитывается при назначении их пациенту со значительно меньшей массой. Еще одной причиной могут быть заболевания печени, т.к. снижается интенсивность метаболизма препаратов, почек – замедляется выведение из организма ЛС. Также прием препарата (нифедипина) на «пустой желудок способствует быстрому всасыванию препарата и достижению пиковой концентрации в плазме крови, что проявляется головной болью и покраснением кожи.

1. Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС: ульцерогенный эффект НПВС и глюкокортикоидов, суперинфекция и дисбактериоз при применении антибиотиков, синдром отмены (клофелин).
2. Аллергические реакции – измененный иммунный ответ, проявляющийся в развитии гиперчувствительности организма к аллергенам в результате предшествовавшего контакта. Составляют от 20 до 70% всех побочных эффектов.

Риск развития лекарственной аллергии повышают полипрагмазия, длительное применение лекарственных средств, наследственная предрасположенность, а также сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, поллиноз, грибковые поражения).

Аллергические реакции могут вызвать любые ЛС (полноценные аллергены, например вакцины и сыворотки, инсулин, или приобретающие антигенные свойства после связи с белками). ЛС может стать аллергеном в результате трансформации при хранении. Высокой антигенной активностью обладают ЛС, содержащие NH 2- группы и Cl-, связанные с бензольным кольцом (прокаин, синтомицин). Риск развития лекарственной аллергии при пероральном приеме препарата ниже, чем при других путях введения, и максимален при внутривенном введении.

1. Идиосинкразия – генетически обусловленная, извращенная реакция на первое введение ЛС, связанная с генетически детерминированными дефектами ферментативных систем. Примером таких реакций может служить развитие гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, принимающих сульфаниламиды, фуразолидон, ацетилсалициловую кислоту.
2. Психогенные эффекты (например, головная боль, потливость) – лекарственная зависимость. Под лекарственной зависимостью понимают психическое и (иногда) физическое состояние, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают настоятельную потребность в постоянном или перодическом приеме определенных ЛС для того, чтобы испытать его действие на психику или избежать неприятных симптомов, возникающих без приема этого ЛС. Лекарственная зависимость может развиться к одному или нескольким ЛС. Характерно одновременное развитие толерантности.

Синдром психической зависимости – состояние организма, характеризующееся патологической потребностью в приеме какого-либо психотропного вещества с тем, чтобы избежать нарушений психики или дискомфорта, возникающих при прекращении применения. Этот синдром протекает без синдрома абстиненции.

Синдром физической зависимости – состояние, характеризующееся развитием абстиненции при прекращении приема ЛС или после введения его антагонистов. Характерен, в первую очередь, для ЛС, обладающих наркотическим эффектом.

1. Ятрогенные эффекты (например, при полипрагмазии, неправильном введении лекарственных препаратов).

При развитии лекарственных побочных реакций следует отменить вызвавший их препарат или снизить его дозу, а также провести десенсибилизацию и симптоматическую терапию.

Тема 5: Взаимодействие лекарственных средств

Взаимодействие лекарственных средств – изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другими ЛС, пищей, алкоголем и курением.

Клинически значимы взаимодействия ЛС, приводящие к изменению эффективности и/или безопасности фармакотерапии.

На взаимодействии ЛС, повышающем эффективность и/или безопасность фармакотерапии, основано рациональное комбинирование ЛС.

Примеры рациональных комбинаций ЛС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Комбинация ЛС | Результат взаимодействия | Примечание |
| Ампициллин + оксациллин | Расширение широты противомикробного действия | Выпускают комбинированный препарат – ампиокс |
| Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик | Повышение эффективности антигипертензивной терапии | Выпускают комбинированный препарат – капозид |
| β-адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов из группы дигидроперидина | Повышение эффективности антигипертензивной и антиангинальной терапии |  |
| Ненаркотический анальгетик + прокинетик | Усиление и ускорение наступления анальгетического эффекта | Комбинация ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида рекомендована при приступах мигрени. |
| Железа сульфат + аскорбиновая кислота | Усиление всасывания железа и повышение эффективности терапии железодефицитной анемии | Выпускают комбинированный препарат – ферроплекс |
| Тиазидный диуретик + калийсберегающий диуретик | Предупреждение развития гипокалиемии | Выпускают комбинированный препарат гидрохлортиазид + амилорид (модуретик) |
| НПВС + синтетический аналог простагландина Е | Уменьшение риска ульцерогеннного действия НПВС | Комбинированный препарат артротек содержит диклофенак натрия и мизопростол |
| β-адреномиметик + верапамил | Уменьшение выраженности тахикардии |  |
| Цитостатик + противорвотное средство | Уменьшение тошноты и рвоты |  |

Нерациональные комбинации ЛС снижают эффективность фармакотерапии. Например, НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии и ХСН.

Потенциально опасные комбинации ЛС – взаимодействия ЛС, приводящие к снижению безопасности фармакотерапии. Эти комбинации могут привести к снижению безопасности фармакотерапии, к развитию тяжелых нежелательных лекарственных реакций, представляющих угрозу для жизни больного или увеличивающих расходы на лечение.

Различают фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС.

Фармакокинетическое взаимодействие – влияние одного ЛС на фармакокинетику другого. Результат взаимодействия – изменение концентрации ЛС в плазме крови. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС может происходить на уровне их всасывания, распределения, метаболизма, выведения.

Взаимодействие при всасывании.

Этот вид взаимодействия ЛС может приводить к уменьшению или увеличению их всасывания в ЖКТ. Взаимодействие ЛС при всасывании развивается при их одновременном приеме или при интервале между приемами ЛС менее 2 ч (если он превышает 4 ч, взаимодействие практически отсутствует), поэтому его можно избежать, если между приемами делать интервал не менее 4 ч. Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким Т ½ (менее 12 ч).

Изменение всасывания в ЖКТ одних ЛС под действием других происходит в результате:

- образования хелатных соединений и комплексов (активированный уголь – неотъемлемый компонент терапии отравлений ЛС; тетрациклин образует в жкт не всасывающиеся хелатные соединения с ионами алюминия, висмута, кальция, железа, поэтому его всасывание уменьшается при сочетании с антацидами, препаратами висмута или железа, а также молочными продуктами, т.к. они богаты кальцием),

- изменения рН желудочного содержимого: антациды, блокаторы Н2-гистаминорецепторов, ингибиторы протонного насоса тормозят всасывание слабых кислот, например кетоконазола и других противогрибковых препаратов, непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, сульфаниламидов, нитрофуранов, барбитуратов (практически полностью препятствуют развитию снотворного эффекта);

- изменения моторной функции ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка при приеме прокинетиков (метоклопрамида, домпиридона) обычно увеличивает скорость всасывания быстровсасывающихся ЛС (этанола, парацетамола, тетрациклина, диазепама, пропранолола), поскольку ЛС быстрее поступает в тонкую кишку с большой поверхностью всасывания, что может привести к быстрому развитию терапевтического эффекта. В тоже время прокинетики уменьшают всасывание медленно всасывающихся ЛС (дигоксина, циметидина). При стимуляции сокращений кишечника (слабительные) всасывание и биодоступность многих ЛС снижается. При удлинении времени прохождения ЛС по ЖКТ при приеме наркотических анальгетиков, блокаторов Н1- гистаминовых рецепторов может увеличиться всасывание и биодоступность ЛС (сердечных гликозидов, препаратов железа) и, следовательно повысится риск развития нежелательных лекарственных реакций.

Взаимодействие при распределении.

Распределение ЛС зависит от степени кровоснабжения органов и тканей. При ХСН в результате снижения почечного кровотока меньшее количество петлевого диуретика достигает точки приложения, и диуретический эффект ослабляется. Применение ЛС с положительным инотропным действием (сердечных гликозидов, добутамина) приводит к улучшению кровоснабжения почек и к усилению эффекта петлевых диуретиков.

Наибольшее клиническое значение имеет взаимодействие ЛС на уровне связи с белками плазмы крови. Многие ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы крови. При поступлении в общий кровоток ЛС с более высоким сродством к белкам крови способно вытеснить из связи с ними другое ЛС, что приводит к увеличению концентрации в крови свободной фракции последнего, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в том числе и нежелательные эффекты.

Взаимодействие при метаболизме (биотрансформации).

ЛС могут вызывать как повышение активности ферментов метаболизма ЛС, так и ее снижение. При снижении активности ферментов (ингибировании) концентрация ЛС в крови повышается, что может стать причиной развития нежелательных лекарственных реакций. Фторхинолоны ингибируют фермент участвующий в метаболизме теофиллина, поэтому при сочетании этих препаратов концентрация теофиллина в крови повышается в 4-5 раз, что приводит к усилению его кардиотоксичности. Сочетание варфарина и сульфаниламидов приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению риска кровотечений.

Взаимодействие при выведении.

Взаимодействие при выведении может осуществляться вследствие изменения скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции. Сочетание ЛС, снижающих скорость клубочковой фильтрации, с ЛС, выделяющимися преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к развитию нежелательных лекарственных реакций. Фуросемид повышает концентрацию аминогликозидов и повышает риск их нефротоксичности. Аминогликозиды вследствие уменьшения количества функционирующих клубочков могут способствовать накоплению в организме других ЛС, например дигоксина.

Фармакодинамическое взаимодействие – влияние одного ЛС на процесс возникновения и реализации фармакологического эффекта другого ЛС.

В зависимости от конечного результата фармакодинамического взаимодействия ЛС различают антагонизм и синергизм.

Антагонизм – взаимодействие ЛС, приводящее к ослаблению или устранению фармакологических эффектов одного или обоих ЛС. Примером может служить снижение нестероидными противовоспалительными препаратами эффективности антигипертензивных ЛС (ингибиторов АПФ, диуретиков, β-адреноблокаторов.

Синергизм – однонаправленное действие двух и более ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем у каждого ЛС в отдельности. В результате синергического взаимодействия усиливаются основные и/или побочные эффекты. Например, пропранолол и верапамил оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действия, а также угнетают AV-проводимость. Поэтому при сочетании этих препаратов фармакологические эффекты усиливаются, что может быть причиной осложнений терапии. Гипогликемическое действие нисулина может значительно усилиться пероральными гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины), что иногда используют в лечебных целях, но с осторожностью, так как может развиться тяжелая гипогликемия. Комбинированное применение теофиллина с агонистами β2-адренорецепторов оказывает более сильное бронхорасширяющее действие, чем при монотерапии этими ЛС, однако при этом повышается риск развития нарушений ритма сердца. Изменение кишечной микрофлоры, вызываемое антимикробными средствами, приводит к нарушению синтеза ими витамина К и, тем самым, потенцирует эффект антикоагулянтов непрямого действия.

Взаимодействие ЛС с компонентами пищи.

При приеме ЛС внутрь их взаимодействие с компонентами пищи происходит в основном на уровне всасывания. Может возникнуть замедление, ускорение и нарушение всасывания лекарственного препарата в кишечнике. Например, пища замедляет развитие анальгезирующего действия ненаркотических анальгетиков, эффектов блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов. Продукты, повышающие секрецию соляной кислоты в желудке (соки, напитки, содержащие кофеин) тормозят всасывание эритромицина и пенициллинов, а повышающие рН (молоко и молочные продукты) – всасывание клотримазола, кетоконазола.

Продукты, содержащие кальций (молоко, сыры, мороженое, йогурт), образуют с ЛС невсасывающие хелатные комплексы, угнетают всасывание тетрациклинов, ципрофлоксацина.

Животные жиры способствуют всасыванию теофиллина, углеводы – снижают.

Употребление продуктов, содержащих большое количество соли и антигипертензивных ЛС приводитк снижению эффективности последних. Продукты, содержащие калий (сухофрукты, абрикосы, бананы, апельсины), могут способствовать гиперкалиемии при применении спиронолактона, ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов.

Рекомендации по применению некоторых ЛС в зависимости от приема пищи.

Лекарственные средства, которые следует принимать натощак (за 1 час до еды или через 3 часа после еды): ампициллин, бисакодил, каптоприл, цефаклор, эритромицин, пенициллины, сукральфат, тетрациклины.

Лекарственные средства, которые следует принимать во время еды: ацетилсалициловая кислота, НПВС, глюкокортикоиды, гризеофульвин, интраконазол.

Лекарственные средства, которые следует принимать до еды (за 30 мин): пероральные гипогликемические средства.

Взаимодействие ЛС с компонентами табачного дыма.

Распространенность курения в России одна из самых высоких в мире. Табачный дым содержит более сотни химических соединений, способных изменять фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у пациентов, курящих табак. Наибольшее влияние на фармакокинетику оказывают полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) табачного дыма. ПАУ ускоряют метаболизм теофиллина, кофеина, пропранолола, некоторых психотропных препаратов и снижают их концентрацию в крови, ослабевает их действие. Никотин ослабляет гипотензивный и антиангинальный эффект β-блокаторов.

Взаимодействие ЛС с алкоголем.

Взаимодействие ЛС с алкоголем может привести к серьезным нежелательным лекарственным реакциям. Основной путь биотрансформации алкоголя – окисление его в печени с участием ферментов. Ряд ЛС (метронидазол, фуразолидон, цефалоспорины, клотримазол) угнетают активность этих ферментов, поэтому при приеме алкогольсодержащих напитков у пациентов развивается синдром, проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснением лица, чувством жара, ознобом, ощущением стеснения в груди, затруднением дыхания, шумом в голове, сердцебиением). При проведении фармакотерапии перечисленными средствами следует предупредить больного о недопустимости приема напитков и лекарственных форм, содержащих алкоголь, в течение всего периода лечения и последующих 3 дней после его окончания.

Алкоголь также влияет на метаболизм ЛС. При однократном приеме в больших дозах алкоголь повышает концентрацию в крови варфарина и усиливает его антикоагулянтный эффект. Длительное применение алкоголя вызывает снижение в крови варфарина, андрогенных ЛС, анаболических стероидов, что приводит к ослаблению их эффектов и необходимости повышения дозы. На фоне хронического употребления алкоголя усиливается гепатотоксическое действие парацетамола.

Большое клиническое значение имеет усиление алкоголем угнетения ЦНС, вызываемое ЛС (наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, барбитуратами, блокаторами Н1-гистаминорецептов, метоклопрамидом, нейролептиками, противосудорожными препаратами). Алкоголь потенцирует действие клофелина, нифедипина, β-адреноблокаторов, нитратов. При сочетании перечисленных препаратов, особенно клофелина с алкоголем, может развиться коллапс. Алкоголь потенцирует также действие ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, что может привести к развитию геморрагических осложнений.

Таким образом, знание основных механизмов взаимодействия ЛС, учет факторов риска опасных взаимодействий ЛС при проведении фармакотерапии, а также четко отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях ЛС позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Тема 6: Клиническая фармакология антиангинальных средств

Angina pectoris (лат.) - это грудная жаба. Современное название этого заболевания - стенокардия. А препараты для ее лечения получили названия антиангинальные.

ИБС – заболевание, способное непосредственно вести к смерти или инвалидизации. В основе патогенеза - ишемия миокарда.

Главной причиной ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий с уменьшением их просвета или полной обтурацией, зависящее от возникновения дисбаланса между поступлением в субэндотелиальный слой холестерина (в основном в форме окисленных липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) и удалением его оттуда с помощью ЛПВП. Окисленные ЛПНП (наряду с гипертонией) провоцируют вазоспазм и воспаление, дестабилизирующие бляшку. Клиника возникает, когда просвет коронарного сосуда перекрыт примерно на 70-80%.

Пути фармакологической коррекция ишемии могут быть следующими:

1. Снижение потребности миокарда в кислоте за счет:

1) снижения частоты сердечных сокращений;

2) снижения силы сокращения.

2. Снижение тонуса коронарных сосудов и, как следствие, усиление коронарного кровотока. Но большинство коронаролитиков вызывает “синдром обкрадывания”, то есть кровь из зоны ишемии оттекает в расширенные препаратом другие сосуды сердца, еще более обедняя ишемизированную зону кислородом и питательными веществами.

3. Улучшение реологических свойств крови и снижение риска тромбообразования.

4. Снижение прогрессирования атеросклероза и стабилизация существующих бляшек.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основные классы применяемых на современном этапе антиангинальных средств следующие:

1. Нитраты;

2. β - адреноблокаторы;

3. Блокаторы кальциевых каналов;

4. Препараты, улучшающие микроциркуляцию крови и дезагрегаты.

Для лечения стабильной стенокардии (покоя и напряжения) - эти группы назначаются как в различных сочетаниях (1+2+3+4; 1+2+3; 2+3; 1+3 и т.д.), так и в качестве монотерапии при начальных стадиях заболевания. Охарактеризуем антиангинальные препараты.

1. НИТРАТЫ

Нитраты – классические антистенокардитические средства. Это, пожалуй, главные средства для терапии ИБС.

Фармакодинамика: венозная вазодилятация, в результате которой:

1) снимаются спазмы коронарных сосудов;

2) уменьшается нагрузка на миокард, т.к. кровь депонируется в расширенной венозной сети, и уменьшается возврат крови к сердцу.

Сосудорасширяющий эффект нитратов связан с высвобождением из исходной молекулы оксида азота, который вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, тормозит агрегацию тромбоцитов, их адгезию к сосудистой стенке.

Вследствие расширения венозных сосудов венозные вазодилататоры уменьшают преднагрузку, а артерий – постнагрузку на сердце, что в конечном итоге приводит к уменьшению наполнения левого желудочка в диастолу, снижается ударный объем, что вызывает уменьшение потребности миокарда в кислороде. Это способствует восстановлению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

У больных с резко увеличенным тонусом коронарных артерий нитраты способствуют его снижению. Мелкие коронарные артерии расширяются в большей степени, чем крупные, увеличивается коллатеральный кровоток.

Другие эффекты венозных вазодилататоров – расширение сосудов головного мозга и его оболочек, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов (бронхов, мочевыводящих путей, матки, ЖКТ).

Выдающийся отечественный кардиолог Вотчал в 60-е годы обращался к своим больным: “Не терпите боль”.

Нитроглицерин – эталонный препарат. Таблетки нитроглицерина созданы для купирования приступов стенокардии. Их принимают под язык с интервалом рассасывания в 3-5 минут не только при первых признаках дискомфорта в области сердца, но и для профилактики ангинозной боли в ситуациях, которые, по опыту больного, могут ее спровоцировать (например, при выходе на морозную улицу).

Если последовательный прием 3 таблеток нитроглицерина (или 3 доз аэрозоля изосорбида динитрата) в течение 15-20 мин не купировал приступ, необходимо исключить инфаркт миокарда. Если нитраты принимать при температуре воздуха выше 24-26 С, все фармакологические эффекты усиливаются.

Принимая таблетку, надо прекратить физическую нагрузку, желательно сидеть с опущенными вниз ногами. Хранить в непроницаемых для света флаконах, не более 6 мес.

Следует помнить, что нитроглицерин обладает чрезвычайно коротким Т1/2, равным 5 мин., нироглицерин разрушается ферментными системами печени буквально при первом прохождении через нее. Поэтому созданы лекарственные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, из которых лекарственное вещество попадает в системный кровоток, минуя ЖКТ. В последние годы большое распространение получили трансдермальные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, так как лекарственное вещество из них в небольших количествах и стабильно поступает в кровь, минуя печень. Длительность действия мази с нитроглицерином равна 4-8 ч. Пластыри, содержащие нитроглицерин, всасываются стабильнее, оказывают более длительное действие (до 24 ч).

Для предупреждения приступов стенокардии назначают пролонгированные формы нитроглицерина.

Сустак, нитронг практически не используются, т.к. они короткодействующие, не контролируют приступы стенокардии в течение суток.

Производные изосорбида динитрата (нитросорбит, изокет, кардикет).

Нитросорбит 10-20 мг действует всего 3 часа, т.е. 6-8р в сут

Кардикет 20, 40, 60, 80, 120 мг (ретарды), макс сут доза – 240 мг, 2 раза в сутки.

Т.к. это нитроглицерин, возможны расширение вен черепа, головная боль, распирание. Поэтому лучше сочетать с циннаризином или стугероном.

Препараты изосорбида-5-мононитрата более эффективны:

мономак 20 и 40 мг, эфокс 10,20 мг 2 раза в сутки, эфокс-лонг 50 мг 1 раз в сут, моночинкве 10 мг 2 раза в сут в капс, по 40 и 50 мг 1 раз в сутки. Эти препараты могут работать и при плохом состоянии печени, т.к. они через нее не проходят.

Любые нитраты дают всего 5-6 нед, т.к. дальше развивается толерантность, эффекта нет. Надо делать перерыв. Для профилактики толерантности используют прерывистую схему дозирования (безнитратный период в плазме крови), например в 8ч утра и в 15 ч дня. 6-8 часовой безнитратный период предупреждает развитие толерантности.

Единственным отечественным препаратом, содержащим микросферы с постепенным высвобождением активного вещества, обеспечивающим длительный терапевтический эффект и отсутствие толерантности является оликард-40-ретард.

Нитраты – симптоматическое лечение. Они не снижают риск развития ИМ.

Побочные эффекты:

1. Рефлекторная тахикардия.

2. Головные боли, снимающиеся приемом анальгетиков и не являющиеся противопоказанием к приему нитроглицерина.

Убедите больного в том, что головная боль после нитроглицерина не опасна, смертельна сердечная боль. Применение ментола, повышающего тонус вен головного мозга, ослабляет побочный эффект нитроглицерина.

3. Снижение АД, более выраженное при приеме препаратов в положении стоя. Поэтому рекомендуют принимать нитраты в положении сидя.

4. Важный побочный эффект нитратов – синдром отмены. Имеются сообщения о внезапном появлении приступов стенокардии и даже смерти пациентов через 1-2 дня после прекращения приема нитратов.

Противопоказания:

1. Выраженная артериальная гипотония.

2. Повышенное внутричерепное давление.

3. Выраженная анемия.

4. Глаукома.

5. Гиповолемия.

Аналогом нитратов по механизму действия считается молсидомин (корватон). 2-8 мг в сут. Может быть активен при толерантности к нитратам.

2. β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-адренорецепторы расположены в сердце, бронхах, кишечнике, матке. Именно эти органы и реагируют на прием β-блокаторов. β1-рецепторы расположены в сердце, мозге, ЮГА почек, β2-рецепторы – в бронхах, матке, ЖКТ, мочевом пузыре.

Неселективные β-блокаторы - это анаприлин (обзидан), пропранолол, вискен, соталол, надолол. Они уменьшают частоту сердечных, снижают артериальное давление, но обладают массой нежелательных воздействий на другие органы, поэтому:

1) могут вызвать бронхоспазм у лиц, страдающих бронхиальной астмой;

2) усиливают секрецию пищеварительных желез, ограничивающих применение при патологиях желудочно-кишечного тракта (язв. болезни, колитах и т.д.).

3) вызывают активацию синтеза гликогена из глюкозы, что может привести к гипогликемии, пролонгируют сахароснижающий эффект инсулина, что запрещает их использование при сахарном диабете.

Кардиоселективные β-блокаторы воздействуют только на сердце, уменьшая частоту сердечных сокращений, сократимость и напряжение миокарда, а, следовательно, и потребность миокарда в кислороде, снижается уровень артериального давления. Вследствие угнетения проводимости и автоматизма препараты обладают антиаритмическим действием. Блокируя β1-рецепторы почек, они угнетают секрецию ренина, а следовательно и ангиотензина, что наряду со снижением сердечного выброса приводит к снижению АД и определяет эффективность β-блокаторов как антигипертензивных средств.

К ним относятся атенолол, бетаксолол, метопролол, бисопролол. Их осторожно можно назначать при сопутствующих хронических обструктивных заболеваниях легких, СД, нарушениях периферического кровообращения, беременности.

Наиболее широко при ИБС используется «родоначальник» группы – пропранолол. Хорошо исследовании и широко применяется при ИБС метопролол. Эффективная доза варьирует от20 до 160 мг в сут. Другие β-блокаторы при ИБС используют значительно реже, так как они слабее. Хорошим ориентиром считается ЧСС – желательно добиться 50-60 в покое и не выше 90-100 при физической нагрузке. Если больной начал лечиться β-блокаторами, прием препарата следует продолжать до тех пор, пока не появятся серьезные противопоказания.

Показания к применению:

1. Стенокардия напряжения, острый ИМ.
2. Артериальная гипертензия.
3. Профилактика желудочковых и предсердных аритмий.
4. Профилактика повторного ИМ.
5. Профилактика внезапной смерти.
6. ХСН (карведилол, метопролол, бисопролол).
7. Системные заболевания с повышением влияния симпатической нервной системы – тиреотоксикоз, алкогольная абстиненция.

Все β-блокаторы обладают следующими побочными эффектами:

1. Ухудшение почечного кровотока.

2. Ухудшение липидного спектра крови: повышается уровень ЛПНП, а уровень ЛПВП – снижается, что ведет к повышению индекса атерогенности.

3. Вызывают синдром “отмены”, проявляющийся в тахикардии, повышении потребности сердца в кислороде после резкой отмены β-блокатора, грозящими осложнениями вплоть до инфаркта миокарда, гипертонического криза. Необходимо постепенное снижение дозы перед отменой 50% в 3 дня. Назначаются β-блокаторы так же постепенно, под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений, через 5 дней повышая дозу.

Рациональное сочетание препаратов этой группы с нитратами, которые вызывают тахикардию.

4. Синусовая брадикардия.

5. Артериальная гипотензия.

6. Усиление признаков нарушения периферического кровообращения.

7. Бронхоспазм.

8. Повышение сократимости беременной матки.

9. Гипогликемия.

10. ЖК расстройства.

11. Нарушение сна, депрессии, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

При применение кардиоселективных β-блокаторов частота и выраженность побочных эффектов значительно меньше, чем неселективных.

Противопоказания.

1. Абсолютные:

- выраженная брадикардия в покое,

- атриовентрикулярные блокады,

- кардиогенный шок,

- отек легких,

- БА, обструктивный бронхит,

- артериальная гипотензия (сист. АД менее 100 мм РТ ст).

2. Относительные:

- сахарный диабет,

- язвенная болезнь в стадии обострения,

- нарушения периферического кровообращения,

- депрессивные состояния,

- беременность и кормление грудью.

3. АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ (БЛОКАТОРЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ).

Классификация.

1. Группа верапамила (производные фенилалкиламина) – веропамил, изоптин, финоптин.
2. Группа дилтиазема (производные бензодиазепина – дилтиазем.
3. Группа нифедипина (производные дигидроперидина) – нифедипин, коринфар, кордипин.
4. Группа циннаризина (производные дифенилпиперазина).

Каждая из перечисленных групп представлена препаратами трех поколений: 1, 2, 3.

Препараты 1 поколения имеют Т ½ 4-6ч и небольшую длительность действия (6-8 ч), а препараты 2 поколения – 12-24 ч. Препараты 2 поколения отличаются от препаратов 1 поколения более длительным и более плавным нарастанием концентрации в плазме крови, более отсроченным началом действия и временем развития максимального эффекта. Поэтому они не вызывают многих побочных эффектов, их можно применять 1-2 раза в сутки (ретардные формы нифедипина, дилтиазема, верапамила), фелодипин, нимодипин. Препараты 3 поколения (амлодипин) отличаются высокой биодоступностью, незначительными различиями между максимальной и минимальной концентрациями и сверхдлительным действием (более 24 ч).

Все блокаторы кальциевых каналов практически полностью всасываются в ЖКТ. Скорость всасывания зависит от лекарственной формы. Так, нифедипин быстрее всасывается из желатиновых капсул, чем из таблеток, покрытых оболочкой.

Блокаторы медленных кальциевых каналов блокируют каналы, обеспечивающие медленное поступление ионов кальция через мембраны миофибрилл. За счет уменьшения поступления кальция в клетки ослабевает способность миофибрилл к сокращению, что ведет как к релаксации артериол, так и к ослаблению сердечных сокращений. Их относят к антиангинальным препаратам, одновременно уменьшающим потребность миокарда в кислороде и увеличивающих его доставку. Поэтому их иногда называют кардиоселектиными или брадикардическими. Их применяют как антиаритмические средства (веропамил). Так как препараты оказывают прямое коронарорасширяющее действие, они особенно показаны при вазоспастической стенокардии.

Антигипертензивным действием обладают производные дигидропиридина (нифедипин).

Циннаризин в основном воздействует на церебральные сосуды.

При ИБС благоприятны также антисклеротический, гиполипидемический и антиагрегантный эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов.

В последние два десятилетия появились многочисленные данные о неблагоприятных эффектах производных дигидропиридина 1 поколения у больных с ИБС. Поэтому в настоящее время рекомендуется избегать назначений нифедипина, так как он способен повысить риск сердечно-сосудистых осложнений. Применение препаратов 2 и 3 поколения не увеличивает смертность (нифедипин-ретард, фелодипин, амлодипин).

Лечение больных со стабильной стенокардией начинают с препаратов 2 и 3 поколений только при наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов. Препараты 2 и 3 поколений можно добавлять к β-адреноблокаторам, если монотерапия последними не приносит желаемого эффекта.

Все антагонисты ионов кальция оптимально комбинировать с нитратами. Не следует назначать веропамил и дилтиазем с β-адреноблокаторами, также обладающими кардиодепрессивным эффектом. Нифедипин и другие препараты с выраженным вазодилятирующим действием рационально комбинировать с β-блокаторами, так как это вазодилятаторы, рефлекторно повышающие частоту сердечных сокращений.

Побочные действия:

1. Чрезмерное снижение АД.

2. Депрессия, бессонница, сонливость, повышенная усталость.

3. Синдром отмены при резком прекращении приема нифедипина. Препараты длительного действия синдрома отмены не вызывают.

4. Толерантность (при длительном применении).

5. Со стороны ЖКТ – запор, диарея, анорексия, сухость во рту, тошнота, рвота.

1. ДЕЗАГРЕГАНТЫ И АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Агрегация тромбоцитов (обычно над поврежденной бляшкой) играет ключевую роль в образовании тромбов, в том числе и коронарных.

Фармакодинамика: улучшение реологических свойств крови, улучшение кровоснабжения миокарда.

Наиболее масштабно при лечении ИБС применяется ацетилсалициловая кислота. Препарат подавляет активность тромбоксана, способствующего адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбоциты теряют способность к агрегации на весь период своего существования (7 суток). Ацетилсалициловая кислота назначается в дозе 0,125 в сутки, либо 0,5 два раза в неделю. Применение больших доз не усиливает антиагрегантного эффекта, но существенно повышает токсичность. При нетрансмуральном инфаркте применение аспирина снижает риск повторных инфарктов примерно в 2 раза, смертность – на 25%. Его необходимо назначать всем больным с острым коронарным синдромом, у которых нет противопоказаний. При первом приеме таблетку нужно разжевать.

Регулярный прием аспирина снижает и число ишемических инсультов.

К противопоказаниям относят повышенную чувствительность, кровоточащую пептическую язву, тяжелое заболевание печени, вазоспастическую стенокардию. Возможен бронхоспазм у астматиков. Аспирин может несколько снижать антиангинальный эффект нитроглицерина – нужна коррекция дозы последнего.

Лечение аспирином обязательно, сут. доза 160 мг пожизненно для лечения, для подавления агрегации достаточно 1 мг на 1 кг массы тела. Поэтому для профилактики достаточно дозы менее 100 мг. Нельзя запивать молоком.

Дипиридомол (курантил) также подавляет агрегацию, но его эффективность ниже аспирина, во многих странах признанием не пользуется. При комбинации с аспирином дипиридамол может усиливать его действие. В нашей стране препарат достаточно популярен, а для профилактики инсультов примерно равноэффективен с аспирином. Не повреждает слизистую желудка. По 1 таб. 3 раза в день.

Клопидогрель (плавикс). 4 таб по 75 мг. Принимают сразу, подавляют агрегацию тромбоцитов через 1 час. Затем принимают по 1 таб 1 раз в сут.

Несколько активнее аспирина. Применяют при наличии противопоказаний к аспирину либо в дополнение к нему.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В сочетании с антиагрегантами используются у больных с ИБС в основном в острых ситуациях (ОКС, ИМ).

Гепарин – наиболее мощный прямой антикоагулянт. Для предупреждения ИМ вводят капельно со скоростью 1000 ЕД/час в течение суток, что эффективно контролирует ишемию. Для ограничения процессов тромбообразования при уже возникшем инфаркте сначала в/в вводят

20 000ЕД, а затем ежедневно дважды по 5000 ЕД, в область передней верхней подвздошной ости. Показателем эффективности считается удлинение времени свертывания в 2 раза от нормы.

Использование гепарина затрудняет множество противопоказаний с точки зрения опасности геморрагий (язва, туберкулез, опухоли, высокая гипертензия).

В настоящее время в клинике появились очищенный низкомолекулярные гепарины – эноксапарин, надропарин, дальтепарин. Риск развития геморрагических осложнений при их применении значительно ниже. Действуют длительно, считается возможным вводить их один раз в день, причем даже без лабораторного контроля. Нет синдрома отмены.

При остром ИМ позитивную роль играет введение тромболитиков. Чем раньше оно начато (оптимально 1-4 часа), тем больше шансов восстановить кровоток. Проводят лишь при наличии подъема сегмента ST на ЭКГ. В нашей стране шире применяют стрептокиназу в дозе 1 500 000 ЕДв/в или менее аллергенную урокиназу, активатор тканевого плазминогена – актилизе.

Гипохолестеринемические средства

Особое место в профилактике и лечении ИБС отводится гиполипидемическим препаратам, влияющим на процессы атерогенеза. Биохимическим показателем результативности гипохолестеринемических препаратов является повышение уровня ЛПВП и снижение уровня ЛПНП.

Фоном, повышающим эффективность этой группы препаратов, является гипохолестериновая диета. Определенное позитивное влияние оказывают систематические занятия физкультурой.

Наиболее современной группой препаратов являются статины. Наиболее изученными и широко применяемыми в мире препаратами являются ловастатин (мевакор, холетар), симвастатин (зокор, вазилип). Доза препарата составляет 20-40 мг в день, эффект проявляется через 6 месяцев. Снижают общую смертность на 30%, а коронарную – на 40%.

Новый, более мощный препарат – аторвастатин (липримар, авас) помимо холестерина снижает и уровень триглицеридов.

Помимо уменьшения размеров атеросклеротической бляшки с увеличением просвета сосудов, эффективность статинов определяется также «стабилизацией» бляшки: повышением ее прочности за счет фиброзного компонента со снижением риска разрыва.

По общему мнению, статины должны назначаться всем больным ИБС, причем на неопределенно долгое время, практически – пожизненно. При лечении статинами следует контролировать функцию печени.

Таким образом, арсенал лекарственных средств при ИБС достаточно широк, чем во многом объясняется достигнутый уровень снижения летальности и повышения качества жизни больных.

Нестабильная стенокардия многими авторами расценивается как прединфарктное состояние. Диагностические критерии:

1. Впервые выявленная стенокардия с давностью 4 недели.

2. Прогрессирование стенокардии (удлинение и учащение приступов, увеличение доз нитроглицерина для купирования ангинозной боли) за последние 4 недели.

3. Появление на фоне стабильного течения стенокардии спонтанных (безпричинных) приступов за последние 4 недели.

В таких случаях вы должны предпринять следующие действия:

1) госпитализировать больного;

2) назначить комбинацию 4-х классов антиангинальных препаратов;

3) назначить и дезагреганты в максимальных дозах.

Если перед вами больной, испытывающий ангинозные боли большей интенсивности, чем обычно, бледный, покрытый холодным потом, с ужасом смерти на лице, вы без сомнения должны заподозрить инфаркт миокарда. Клиника инфаркта миокарда не всегда настолько типична. Вот некоторые маски: боль в эпигастрии, сопровождающаяся тошнотой и рвотой; приступ удушья, напоминающий астматический статус; острое нарушение сердечного ритма; острое нарушение мозгового кровообращения, наконец, возможна безболезненная форма инфаркта миокарда.

Для верификации диагноза необходимы дополнительные исследования. В первые же часы изменяются уровни креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы - 5 (ЛДГ5) в крови. Их повышение - практически бесспорный диагноз.

Электрокардиографические изменения появляются не так быстро, через 12-24 часа. Через 2-3 суток повышение СОЭ и количество лейкоцитов в общем анализе крови еще раз подтверждает диагноз инфаркта миокарда.

АЛГОРИТМ - СХЕМА ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Таб. (капс.) нитроглицерина сублингвально 5-7-10 таблеток с интервалом рассасывания.

Боль не купирована.

Раствор анальгина 2-4 мл в/в при сомнениях в диагнозе.

Боль не купирована, следует немедленно начать терапию, складывающуюся из параллельного решения пяти задач, дорога каждая минута, больной срочно госпитализируется в ПИТ.

Задача № 1. Обезболивание.

Наркотический анальгетик 1-2 мл

(морфин, промедол, омнопон, фентанил)

боль не купирована

нейролептанальгедил - это совместное применение нейролептика и анальгетика, оптимальна комбинация фентанила (1 мл) и дроперидола (1-5 мл в зависимости от уровня АД)

боль не купирована

оксибутират натрия или седуксен

боль не купирована.

Повторить вышеобозначенные мероприятия по купированию боли

перидуральная анестезия.

Задача № 2. Расширение сосудов для нормализации доставки кислорода к зоне ишемии.

в/в 1% раствор нитроглицерина 1 мл на 400 мл физ. раствора,

либо 30 мл раствора нитропруссида натрия (нанипрусс).

Задача № 3. Нормализация АД.

При повышенных цифрах в/в капельно введение 40-80 мг лазикса и 1% - 1 мл имехина под контролем АД (метод управляемой гипотонии).

При падении АД необходимо капельно в/в введение высокомолекулярных растворов (реополиглюкина, гемодеза, полиглюкина) и сочетание вазопрессоров (допамин, норадреналин) и вазодилятаторов (Ni).

Введение бикарбоната натрия 5% 150-200 мл необходимо для нормализации кислотно-щелочного равновесия в крови.

Задача № 4. Тромболитическая терапия.

Важно как можно более раннее начало, но следует учитывать, что по истечении 3-5 суток с момента развития инфаркта миокарда препараты, растворяющие тромбы, применять бесполезно.

В остром периоде инфаркта миокарда назначают в/в фибринолизин, стрептокиназу, стрептодеказу. Назначение гепарина оспаривается, так как этот препарата не лизирует тромбы, а лишь препятствует их образованию.

Задача № 5. Оптимальное питание больных и нормализация физиологических отправлений очень важна, ведь желудочно-кишечный тракт больных находится в состоянии антонии от назначения спазмолитиков. Больным необходимо 6-разовое низкокалорийное питание с большим количеством клетчатки в продуктах, соки, минеральные воды.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИМ

1. Мерцательная аритмия предполагает в/в введение сердечных гликозидов (строфантина, коргликона) и изоптина.

2. Остановка сердца (ассистолия, фибрилляции желудочков, электромеханическая диссоциация) - это показания для проведения дефибирилляции и реанимационных мероприятий.

3. Отек легких лечат проведением следующих мероприятий:

1) создание положения ортопноэ;

2) в/м введение наркотического анальгетика или нейролептаналгезия;

3) кислородные ингаляции с добавлением пеногасителя (антифом-силанта или 10% раствора этилового спирта) в аппарат Боброва, важно осуществление выдоха больным через трубку в воду;

4) нормализация АД (ганглиоблокаторы, раствор Ni, нитропруссида натрия);

5) лазикс 40-80 мг в/в.

4. Тробмоэмоблия легочной артерии может проявляться кровохарканьем, болями в грудной клетке, усилением одышки, цианоза, на ренгенограмме через сутки инфарктной пневмонией.

При ТЭЛА назначают тромболитики, антибиотики и антикоагулянты.

5. Кардиогенный шок может протекать в различных вариантах, предполагающих различную терапию:

1) рефлекторный на боль - наркотические анальгетики, нейролептоаналгезию;

2) аритмический - дефибрилляцию, электростимуляцию;

3) гиповолемический - восполнение жидкости;

4) истинный - сочетание вазопрессоров и вазодилятаторов.

Тема 7: Клиническая фармакология гипотензивных средств

Гипертоническая болезнь - заболевание, основным симптомом которого является артериальная гипертензия.

Механизмы повышения уровня артериального давления могут быть следующими:

1) повышение тонуса сосудов;

2) повышение частоты и силы сокращения сердца.

Истинная или эссенциальная артериальная гипертензия развивается, если это два механизма не связаны с заболеваниями других органов. Симптоматическая или вторичная артериальная гипертензия может возникнуть при заболеваниях почек, эндокринных желез или других внутренних органов.

Ежегодно в мире синтезируется 1-2 новых класса антигипертензивных препаратов, несмотря на то, что выбор уже созданных человечеством средств колоссален. Как же разобраться в это многообразии и подобрать конкретному больному индивидуальную, максимально рациональную для него гипотензивную терапию? Ответ на этот вопрос сложен и требует грамотности от будущего фельдшера или врача.

КРИТЕРИИ НЕОБХОДИМОСТИ ТЕРАПИИ АД

|  |  |
| --- | --- |
| Классификация гипертонической болезни (1993) | Рекомендации |
| 1. Нормальное АД (менее 130/85 мм. рт. ст.) | Исследование АД 1 раз в 2 года. |
| 2. Высокое нормальное или рабочее АД в пределах 130-139/85-89 мм. рт. ст. | Исследование АД 1 раз в год. |
| 3. Мягкая артериальная гипертензия (соответ-ствует 1 степени гипертонической болезни по старой классификации): АД повышено постоянно в пределах 140-159/90-95 мм. рт. ст. | Исследование АД 1 раз в 2 месяца, методы немедикаментозной коррекции АД. |
| 4. Умеренная артериальная гипертензия (2-ая степень гипертонической болезни) с уровнями АД 160-179/100-109 мм. рт. ст.Отмечается расширение границ сердца влево, стабильная ангиопатия сосудов сетчатки. | Активная медикаментозная те-рапия с оценкой результата и коррекцией через 1 месяц. |
| 5. Выраженная артериальная гипертензия (3-я степень гипертонической болезни) с уровнями 180-209/110-119 мм. рт. ст.Возможно осложнение: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и т.д. При наличии их в анамнезе больного даже при нормальном АД ставится диагноз 3-ьей степени гипертонии. | Лекарственная терапия с оценкой результатов и коррекцией через одну неделю. |
|  |  |
| 1 | 2 |
| Классификация гипертонической болезни (1993) | Рекомендации |
| 6. Высокая (злокачественная, быстропрогрессирующая) артериальная гипертенизя (4-ая степень гипертонической болезни) с АД 210 и выше /120 и выше мм. рт. ст. | Усиленная терапия. |
| 7. Артериальная гипертензия - любые цифры в сочетании в какой-либо коронарной патологией, а также с факторами риска гипертонии:а) гипертрофией миокарда;б) ангиоспазмом сосудов глазного дна. | Лекарственная терапия. |
| 8. Артериальная гипертензия с любыми цифрами систолического давления и диастолическим более 95 мм. рт. ст. | Лекарственная терапия. |

Следует помнить, что для получения объективных данных об уровне АД у больного тонометрию необходимо провести 3 раза за время приема и беседы с пациентом.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Немедикаментозная терапия назначается при артериальной гипертензии до 160/105 мм. рт. ст. самостоятельно, затем при превышении этих цифр обязательно сочетается с лекарственными препаратами. Она включает в себя следующие мероприятия:

1) тренирующие физические нагрузки; показаны спортивные игры, нельзя заниматься статическими упражнениями;

2) ограничение поваренной соли до 3-4 грамм в сутки; необходимо объяснить больному, что это достигается приемом обычной пищи, но без досаливания, употребления консерваций, соусов, соленостей;

3) нормализация веса: каждые 10 кг избыточного веса повышают АД на 10-20 мм. рт. ст., и при похудании резко повышается эффект медицинских препаратов;

4) иглорефлексотерапия, психотерапия, фитотерапия, аутотренинг, психорелаксация.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Фармакотерапия должна учитывать:

1) сопутствующую патологию конкретного больного;

2) его тип гемодинамики.

Для определения типа гемодинамики у больного исследуют реакцию на физическую нагрузку (приседания, ходьба по лестнице, тредмил). При гиперкинетическом типе кровообращения отмечается тенденция к тахикардии, при гипокинетическом - тенденция к брадикадии.

Воздействие фармакологических препаратов, которые мы подбираем по типу гемодинамики, можно разделить в основном на два типа:

1. Снижение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений.

2. Снижение общего периферического сопротивления за счет релаксации сосудов. Таким образом, при гипокинетическом - второго.

Рассмотрим фармакодинамику, особенности назначения и побочные эффекты в терапии гипертонии групп препаратов.

ДИУРЕТИКИ

Фармакодинамика: выделение жидкости из организма способствует снижению общего периферического сопротивления. Диуретики наиболее полезны на фоне повышения ОЦК, задержки натрия и воды. При длительном введении препаратов антигипертензивный эффект сохраняется, несмотря на практически полное прекращение диуретического действия. Они равномерно снижают САД и ДАД, к ним обычно не возникает толерантности (в плане снижения АД), нет синдрома «рикошета» при резкой отмене. Они особенно ценны при сочетании АГ и СН.

Особенности назначения: большой диурез не нужен, т.к. с водой выводятся ионы калия и натрия. Тиазидовые диуретики (верошпирон, триампур, амилорид) назначать предпочтительнее, чем салуретики (фуросемид, урегит). Прием обязателен в первую половину дня.

Побочные эффекты:

1) ухудшение липидного спектра крови, это нежелательно в пожилом возрасте, когда часты обменные нарушения;

2) развитие артритов при длительном приеме;

3) расстройство menses у женщин и половой функции у мужчин.

Сульфонамиды: арифон (индап) - специально для лечения ГБ. Оказывает прямое вазодилятирующее действие, защищает эндотелий от тромбообразования, предупреждает развитие гипертонического сердца, снижает уровень холестерина в плазме. Действует 24ч. 2,5мг (1тб).

Другие диуретики из этой группы не применяются (кристепин, бринальдикс, адельфан), т.к. повышают уровень липидов и мочевой кислоты.

Б) тиазиды: гипотиазид применяется только при появлении отеков,

при старческой АГ. 12,5 мг (не более 25 мг) 1 р в день утром натощак.

Тиазидовые диуретики усиливают активность РААС (усиливается выделение ренина). Поэтому препараты, тормозящие активность РААС (ИАПФ, β-адреноблокаторы, блокаторы АТ-рецепторов) эффективность диуретиков повышают. Тиазиды не рекомендуется использовать для лечения АГ у больных с нарушенной функцией почек, так как диуретическое и антигипертензивное действие значительно ослабевает при почечной недостаточности.

Атерогенный эффект тиазидов обычно не проявляется, но у больных с гиперхолестеринемией может иметь значение (особенно при сочетанном использовании с β-блокаторами).

НПВСослабляют диуретический эффект, поэтому нельзя сочетать с индометацином, возможно развитие ОПН.

Противопоказания для назначения тиазидовых диуретиков – подагра, сахарный диабет, непереносимость сульфаниламидов.

Петлевые диуретики (фуросемид) можно вводить внутривенно, поэтому их используют при лечении ГК.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Фармакодинамика:

- уменьшается сердечный выброс, снижается ЧСС, сократительнаяспособность миокарда;

1. блокируют β-рецепторы ЮГА почек, уменьшая выброс ренина;угнетают высвобождение норадреналина;

- воздействуют на сосудодвигательный центр в головном мозге;

- снижают ОПС.

β-адреноблокаторы уменьшают массу левого желудочка, снижая риск развития инфаркта и застойной СН, а также уменьшают риск развития инсульта. Их должен принимать любой гипертоник, перенесший инфаркт миокарда.

Начальный эффект – на 3-5-й день лечения, полный – через 3-4 недели.

Кардиоселективные и неселективные.

В основном используются кардиоселективные β-блокаторы:

Метапролол (эгилок) 12,5, 25, 50 мг \*2р в сут, макс - 200 мг.

Бетоксолол (локрен) 10-20 мг в сут, нач. с мин. дозы, а затем увеличивают.

Бисопролол (конкор) 5-10 мг 1р в сут.

Атенолол за рубежом не почти используется, т.к. не эффективен. Неселективные: пропраналол (анаприлин) действует 6 ч, поэтому назначается не менее 4р в сут. Не используются при обструктивном бронхите. Не действуют у курильщиков.

При обструктивных болезнях можно использовать небиволол (небилет). Он считается самым селективным. Но если дать большую дозу, селективность исчезает. Поэтому при назначении β-блокаторов надо быть осторожными, лучше их не назначать при БА.

β-блокаторы не назначаются тем, у кого деятельность связана с высокой физической активностью, т.к. вызывают слабость; меньше всего это делает метапролол, поэтому лучше его назначать.

Блокада β-рецепторов у ряда больных вызывает симптомы α1-адреномиметического действия: спазм периферических сосудов, ухудшение почечного кровотока. Минимальным вазоспастическим действием обладают новые препараты – дилевалол, карведилол (дилатренд). В США карведилол признан единственным β-блокатором, безопасным для лечения артериальной гипертензии у больных с явной и скрытой систолической дисфункцией левого желудочка. Вазодилатирующем эффектом обладает и небивалол.

По мнению большинства исследователей, β-блокаторы как антигипертензивные средства несколько уступают ИАПФ, в первую очередь по способности снижать гипертрофию левого желудочка, а также диуретикам. В Британских рекомендациях 2006г. β-блокаторы по результатам клинических испытаний отодвинуты на 4 позицию среди антигипертензивных препаратов (после ИАПФ, антагонистов кальция и диуретиков), но эти положения являются предметом дискуссии мировой медицинской общественности.

Побочные эффекты:

1. Частые депрессии.

2. Ухудшение аппетита.

3. Снижение переносимости физических нагрузок.

4. При приеме на ночь галюциногеноокрашенные сновидения, расстройство сна.

5. Депрессия.

6. Ухудшения липидного спектра крови.

7. Синдром отмены.

8. Бронхоспазм при бронхобструкции.

9. У молодых мужчин – сексуальные нарушения.

БЛОКАТОРЫ РАС (ингибиторы АПФ):

Фармакодинамика:

1. уменьшают образование ангиотензина; снижают его прессорное действие на сосуды;
2. способствуют накоплению брадикинина в органах и тканях(это самый сильный вазодилятатор в организме);доказательством накопления брадикинина в нервныхокончаниях бронхов является сухой кашель, т.е. препаратыработают. Появляется на 2 - 3-м месяце применения. Сухой кашель исчезает через 3 дня после отмены. Здоровью он не угрожает, но неприятен для больных. При сухом кашле препараты отменяют. Менее всего этим действием обладает рамиприл, его назначают 1 раз, меньше дает осложнений;
3. благодаря снижению выработки альдостерона, ИАПФ уменьшают задержку натрия, что также является вкладом в антигипертензивный эффект;
4. препараты оказывают кардиопротективное действие, препятствуя развитию гипертрофии левого предсердия и желудочка;

Особенно выгодно применять ИАПФ при сопутствующем сахарном диабете для предотвращения развития диабетической нефропатии.

I класс - SH-группа: каптоприл, капотен. Сут. доза 25-150 мг

3-4-6 раз в сут. Работает при заболеваниях печени. Вводят натощак, пища снижает всасывание на 30-40%. Преимуществом является быстрое действие, возможность сублингвального применения (полезен при кризах). Как и другие ИАПФ, особенно целесообразен при сочетании АГ с СН.

II класс - СОз-группа: эналоприл (энап, энам) 2р в сут.(10 мг в

сут. Продемонстрировал высокую эффективность как при АГ, так и при недостаточности кровообращения, диабетической нефропатии (органопротективный эффект). В сочетании с мочегонными усиливается эффект:

энам НТ – 10 мг эналоприл + 12,5 мг гипотиазид

энзикс – эналоприл + индапамид.

Восстанавливает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Не рекомендуется при атеросклерозе, т.к. способствуют увеличению зон ишемии в мозге в результате снижения притока крови к мозгу.

Рамиприл – суточного действия, 1 раз. Эффективность выше.

5 мг рамиприла = 10 мг эналаприла. Побочные эффекты реже. Действует на сосудистое звено.

Периндоприл (престариум) 4 мг в сут. – хорошо использовать при атеросклерозе и выраженной СН, т.к. редко вызывает гипотонию. Действует на сосуды и на тканевой ингибитор АПФ.

Нолипрел – 2 мг престариума + 0,6125 индапамида.

Нолипрел форте – 4 мг престариума + 1,25 индапамида.

Квиналоприл (аккупро) 10мг 1 р в сут.

Моноприл – препарат выбора при заболеваниях почек, т.к. он выводится кишечником.

Моэксиприл – не выводит кальций из костей, поэтому у женщин в климаксе предпочтительнее. 7,5 мг 1 раз в сут (до 15 мг).

Трандоприл (гаптен) 10 мг 1 р в сут.

III класс - РО 3-группа: фозиноприл 1 р в сут.

Лизиноприл, целазоприл (инхибейс) - 5 мг 1 р в сут. В гепатоциты не попадает, поэтому печень не повреждает. Это препарат выбора для лечения ГБ в сочетании с заболеваниями печени. До 20 мг в сут, начальная доза 2,5-5 мг в сут. Целазоприл реже вызывает кашель.

Все ингибиторы АПФ, кроме каптоприла и лизиноприла, являются пролекарствами, т.е. они начинают работать только при достаточной функциональной активности печени. Поэтому при нарушении функции печени они не работают. В этом случае используют каптоприл или лизиноприл. Их можно использовать у алкоголиков.

Принимают пожизнено. Уменьшают риск развития инсульта на 30%.

Показания:

1. хр. СН;
2. перенесенный ИМ, дисфункция левого желудочка;
3. СД, нефропатия.

Начинают введение с невысоких доз с последующим повышением.

Через некоторое время (через несколько месяцев, лет) эффект от лечения снижается, т.е. ингибиторы АПФ перестают действовать. Назначают блокаторы АТ-рецепторов.

Особенности назначения: следует учитывать, что для блокаторов РАС характерно 3-хфазное действие:

1. Доза 50-57 мг/сут приводит к снижению АД.

2. Через 1 неделю отмечается подъем АД, дозу не следует увеличивать.

3. Через 3 недели отмечается большее снижение АД, чем было в начале.

Препараты длительного действия всасываются независимо от приема пищи.

Побочные эффекты: не выражены.

ИАПФ противопоказаны у беременных, особенно во 2-3-ем триместре (нарушается развитие системы РААС у плода).

Классическое противопоказание – двусторонний стеноз почечных артерий. С осторожностью назначают при облитерирующем атеросклерозе, при подагре.

Длительное применение ИАПФ у больных с тяжелым поражением печени может привести к дальнейшему ухудшению ее функции.

У части больных препараты недостаточно эффективны, поскольку вмешиваются в основном в работу «циркулирующей» РААС и не способны заблокировать АПФ в тканях.

Блокаторы АТ-рецепторов (сартаны) – возможная альтернатива ИАПФ.

Блокируют эффекты ангиотензина на уровне рецепторов. Очень дорогие. Не вызывают кашель. Эффективность такая же как и ингибиторов АПФ. Их можно сочетать.

Козаар (лазортан) 50 – 100 мг 2 раза в сут.

Лозаб (25 мг лазортана), лозаб+ (+индапамид). Относительно недорогой.

Вальсартан (диован) 1 раз в сут, 80-160 мг в сут.

Апровель (ирбевартан) 150-300 мг в сут.

Эпрасартан 600 мг.

Кандесартан (атакан) 4-8 мг, 4мг=20 мг лозартана или 80 мг диована. Поэтому побочные эффекты реже.

Антиадренергические препараты:

А) центрального действия

Применяют значительно реже, чем раньше, за счет появления новых, менее токсичных средств. Клонидин (катапрессан, клофелин) в России, тем не менее, используется широко и нетолько за счет низкой цены, несравнимой с ИАПФ и антикальциевыми препаратами. Он высокоэффективен, в том числе при кризах, где нередко является препаратом выбора.

Клофеллин стимулирует не только α2-адренорецепторы сосудодвигательного центра, но и специфические имидозолиновые рецепторы ЦНС. Он уменьшает гипертрофию миокарда, не влияет на липидный и минеральный обмен, снижает уровень фибриногена и внутриглазное давление. Принимают обычно в дозе 0,075-0.15 мг под язык.

Центральные симпатомиметики блокируют центры в продолговатом мозге, отвечающие за регуляцию АД. Но в продолговатом мозге есть и другие центры. При их блокаде проявляются побочные эффекты: сухость во рту, сонливость, тахикардия. Имеются данные о негативном влиянии на потенцию, церебральный кровоток. Поэтому их не используют для начала лечения ГБ, а добавляют при неэффективности других препаратов, для лечения тяжелой гипертонии.

Селективные препараты действуют только на имидозолиновые рецепторы – моксонидин (физиотенз, цинт), рилменидин (альбарел, гипериум), лофексадин. Так как не влияет на центры в продолговатом мозге, побочные эффекты бывают реже. Позитивно действуют на углеводный обмен, не ведут к задержке жидкости. Эти препараты оказались ценными при метаболическом синдроме (ожирение, инсулинорезистентность, АГ, гиперхолестеринемия). Препараты центрального действия традиционно применяют в дополнение к основным группам при неэффективности последних.

Альбарел действует 24ч - 1р в день, 1тб=1мг. По конечному результату не уступает β-блокаторам, ингибиторам АПФ. Эффективен в любом возрасте. Показан и молодым, и пожилым (особенно с синдромом бронхообструкции во сне), женщинам в постменопаузе, СД, гиперлипидемии, у больных с почечной недостаточностью.

1т в день - 1 мес, при необходимости повышают дозу до 2х таб. через месяц. Побочные эффекты отсутствуют (сухость во рту, сонливость днем).

Физиотенз 0,4 мг 1 раз в сут, макс – 0,8 мг в сут.

Б) периферического действия - α1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Празозин (минипресс, адвертузен), доксазозин, теразозин.

Фармакодинамика: снижение общего периферического сопротивления вследствие блокады α1-адренорецепторов сосудов, расширяют сосуды и снижают АД. Препараты достаточно мощные, считались наиболее полезными при сопутствующих облитерирующих заболеваниях преиферических сосудов, бронхиальной обструкции, аритмиях. Восстанавливают чувствительность к инсулину, снижают холестерин ЛПНП. Вместе стем, могут вызывать заложенность носа (за счет вазодилатации), тошноту, отеки, тенденцию к нарастанию массы тела. Наиболее опасным считается возникновение коллаптоидных состояний в начале лечения, в связи с чем начинают с низких доз. В многоцентровых исследованиях доксазозин при АГ повышал смертность больных, поэтому сейчас эта группа самостоятельно не используется.

Доксазозин и теразозин оказвают быстрый позитивный эффект при аденоме простаты за счет расслабления ее мышечных компонентов. При наличии аденомы у больных АГ гипотензивное действие α1-адреноблокаторов может быть полезным.

Особенности назначения: первый прием должен быть назначен на ночь, так как препараты вызывают “эффект первой дозы”, выражающийся в ортостатическом коллапсе, который далее уже не возникает, хотя коллаптоидные состояния возможны:

1. в жаркое время года.

2. у тучных пациентов.

3. при приеме диуретиков и β-блокаторов. Характерен и “эффект ускальзывания” через неделю после начала приема, тогда необходимо несколько увеличить дозу (5-7 мг/сут), более этого не происходит. Препараты улучшают липидный обмен, у них нет негативного влияния на потенцию у мужчин, это препараты выборы для лечения ХПН,

Побочные эффекты:

1. Рефлекторная тахикардия (предполагает комбинацию с β-блокаторами).

2. Депрессии.

3. Диспепсии.

Лабеталол (α-β-блокатор) – обладает выраженным вазодилатирующим эффектом и многими считается препаратом выбора при ГК. 20мг (0,1% р-р) в/в. Проявляет антиагрегантное действие, позитивно влияет на церебральный кровоток. Но практически в России терапию ГК начинают сублингвальным введением стандартной таблетки клонидина (книжает мозговой кровоток) или нифедипина, реже – каптоприла. Возможно введение фуросемида, но не в качестве первого препарата. При сочетании криза со стенокардией либо ОЛЖН добавляют нитроглицерин. При сопутствующей тахикардии, экстрасистолии, ИБС целесообразны β-блокаторы, при судорожном синдроме – диазепам.

АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Блокируют вход кальция в клетки миофибрилл через кальциевые каналы, т.е обладают прямым вазодилатирующим эффектом, и кроме того, ослабляют сердечные сокращения. При АГ шире используются производные дигидропиридина, в частности, короткодействующий нифедипин – препарат выбора при ГК. Производные дигидропиридина связываются лучше с каналами кровеносных сосудов. Ограничено применение нифедипина у лиц преклонного возраста с ИБС – может повышаться смертность. Не рекомендуется использовать его дозы выше 60 мг в сут. Препарат повышает уровень паратгормона в менопаузе (возможность усиления остеопороза). Пролонгированные формы как будто бы лишены этих негативных свойств. Более удобными представляются препараты пролонгированного действия с мягким начальным эффектом – амлодипин (норваск, нормодипин), а также фелодипин (плендил, мунобал). Для них не отмечено негативного влияния у больных ИБС.

Все препараты этой группы вызывают выраженный натрийурез, сравнимый с таковым у гипотиазида, улучшают почечный кровоток и процессы фильтрации, не дают ортостатической гипотензии. Препарат нимодипин обладает дополнительным позитивным влиянием на церебральный кровоток.

Антикальциевые препараты эффективно (хотя и не в такой степени как ИПФ) уменьшают гипертрофию миокарда у больных АГ. Обладают мягким антиагрегантным и антиатерогенным эффектом.

Верапамил, блокирующий кальциевые каналы как в сосудах так и в сердце, при АГ применяется реже, но его предпочтительнее использовать у больных с тахикардией. К нему медленнее вырабатывается толерантность. При блокадах противопоказаны.

Серьезные побочные реакции встречаются редко. Основные побочные реакции, возникающие при их приеме, можно разделить на следующие группы:

- реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония) более характерны для короткодействующих производных дигидропиридина;

- желудочно-кишечные расстройства (верапамил – запор, нифедипин – понос) чаще встречаются у лиц пожилого возраста.

Длительно действующие препараты считаются менее опасными.

Несмотря на эффективность рассмотренных групп препаратов, монотерапия любой из них целесообразна, как правило, лишь при начальных стадиях АГ и при сравнительно невысоком АД. Оптимального АД с помощью монотерапии удается добиться лишь у трети больных, у остальных приходится подключать второй препарат. При этом неэффективность монотерапии любой из упомянутых групп является показанием для добавления второго препарата (а не попытка монотерапии другой группой).

Обычно диуретик в небольших дозах является основой, к которой добавляются препараты других групп. Особенно рациональным представляется сочетание диуретиков с ИАПФ или блокаторами АТ-рецепторов. Распространены фиксированные комбинации (коренитек, капозид, энап-Н).

При комбинировании учитывается сопутствующая патология. Так, при стенокардии применяют сочетание антикальциевых препаратов и β-блокаторов. При СН рационально сочетание диуретиков и ИАПФ, при БА – диуретиков и антикальциевых препаратов (избегая β-блокаторов и ИАПФ).

При злокачественной гипертонии иногда комбинируют 4 основные группы.

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В настоящее время широкое распространение получила ступенчатая терапия АД, принципами которой являются:

1. Использование препаратов с доказанным эффектом, такие препараты как дибазол, папазол, для постоянного приема не назначаются.

2. Седативные препараты и транквилизаторы не должны самостоятельно назначаться при артериальной гипертензии, так как не дают защиты от стресса, способствуя лишь выходу из него, это средство для лечения неврозов и депрессий;

3. Начальные дозы минимальны, затем их можно повысить (за исключением капотена);

4. Если через месяц АД не нормализуется, необходимо назначить комбинации препаратов;

5. Динамичность терапии - это изменение доз, количества препаратов в зависимости от изменения АД у конкретного больного;

6. Длительность терапии неопределенна, она может стать пожизненной, отмена допускается при стойкой нормализации АД в течение 5 месяцев, отсутствии гипертонических кризов, на монотерапии в минимальной дозе.

В 70-е годы в США исследовали две популяции по 100 тыс. больных гипертонией. Одной проводилась динамическая терапия, другой - периодическая, во время ухудшения течения заболевания, с последующей полной отменой препаратов. Через 5 лет в первой популяции частота инфарктов миокарда отмечалась в 5 раз меньше, а нарушений мозгового кровообращения в 8 раз меньше, чем во второй.

Вывод о постоянстве терапии неоспорим, и многое здесь зависит от убежденности врача или фельдшера, которое передается больным.

Терапия не должна резко прекращаться, т.к. возникает опасность развития кризов и других осложнений гипертонической болезни.

Имеющийся арсенал антигипертензивных препаратов создает мощный резерв для лечения одного из самых распространенных и чреватых осложнениями заболеваний.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Тактика:

АД должно быть максимально быстро снижено до нормальных или до субнормальных цифр при начальных стадиях гипертонии, нейровегетативных формах кризов, аневризме сердца, острой сердечной недостаточности.

Но на поздних стадиях гипертонической болезни, при энцефалопатии, хронической сердечной недостаточности, хронической церебровикулярной недостаточности темпы снижения АД должны быть медленнее: за 40-60 минут. Причем снижение АД до нормы целесообразно, оптимальные цифры 160/100 мм рт. ст.

ФОРМЫ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

1. По типу гемодинамики выделяют:

а) гиперкинетические;

б) эукинетические;

в) гипокинетические кризы.

2. По клинической картине различаются:

а) водно-солевая форма с выраженным латентным периодом, составляющим от нескольких часов до нескольких суток, злоупотреблением поваренной солью и водными нагрузками в анамнезе;

б) нейровегетативную форму, протекающую без латентного периода как ответ организма на стресс (боль);

в) судорожную форму, проявляющуюся судорожным синдромом.

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРИ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Форма ГК | Монотерапия | Комбинация |
| Нейровегетативная форма ГК | Каптоприл, дибазол, лазикс, клофелин, рауседил, коринфар, имехин, пентамин, гидралазин | Дибазол + лазиксфуросемид + коринфаррауседил + лазиксклофелин + коринфаркаптоприл + каптоприл |
| Водно-солевая | Имехин, диазоксид, нитропруссид натрия, гидролазин | Лазикс + магния сульфатлазикс + пентамин |
| Судорожная | Имехин, диазоксид, гидролазин, нитропруссид натрия | Лазикс + имехинлазикс + гидролазинлазикс + диазоксид |

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗАХ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Способ и доза введения | Начало эффекта | Про-дол-жит. действия | Особенности применения |
| Дибазол | в/в струйно 1% 2-5 ml | 30` | 60` | Нет противопоказаний, умеренная активность. |
| Лазикс | в/в струйно 20-80 мг | 3-4` | 2-3 ч | Препарат выбора при отеке мозга, заболеваниях почек. |
| Фуросемид | per os 40-80 мг | 30` | 5-6 ч | “-” |
| Клофелин | в/в капельно или медленно струйно 0.01% - 1 mlв/м 0.01% - 1 mlвнутрь 0,3 мг | 3-6` | 2-8 ч | Вызывает депрессии, не рекомендуется при церебральной патологии |
| Пентамин | в/м 25-50 мг | 10-30` | 2-6 ч | Нельзя назначать при феохромоцитоме, тромбозе |
| Имехин | в/в капельно 5-15 мг | 1-3` | 4-5` | мозговых артерий. |
| Каптоприл | Внутрь 75-85 мг сублингвально | 30-40` | 4-5` | Препарат выбора при почечной гипертензии. |
| Магния сульфам | в/в капельно 25% - 10-20 ml в/м -”- | 2-3 ч | 6-8 ч | Очень слабый эффект, это - вспомогательное средство |
| Коринфар | 10-20 мг сублингвально | 1-4` | 4 ч | Предпочтительное назначение пожилым людям. |
| Нижедиплин (кордипин) | 20-40 мг сублингвально | -”- | -”- | -”- |
| Фенигидин (кордафен) | 15-30 мг сублингвально | -”- | -”- | -”- |

Неотложная помощь.

1. ГК I типа - прекратить влияние на миокард. Фельдшер:

1. нифедипин 10-20мг под язык(кордафлекс)
2. клофеллин 0,075-0,15 мг под язык, 1.5 мл в изот. р-ре.
3. каптоприл 25-50 мг под языкврач:
4. обзидан 5 мг в 15 мл физ. р-ра в/в стр. медленно
5. дроперидол 2 мл 0,25% в/в стр. на физ. р-ре
6. диазепам 1 -2 мл в/в стр.

2. ГК II типа - прекратить влияние норадреналина при отечной форме фельдшер:

нифедипин 10-20 мг под язык

каптоприл 25-50 мг под язык

врач:

фуросемид 40-80 мг в/в стр.

клофеллин 1-1,5 мл в изот. р-ре в/в стр.

диазоксид 75-300 мг в амп. р-ре в/в стр.

при «судорожной» форме, осложненной энцефалопатией, трансформирующейся в инсульт:

фуросемид 80-120 мг в/в стр.

магнезия 10 мл - 25% р-ра в/в стр.

Диазоксид 150-300 мг в/в в амр. р-ре стр. медл. в/в

Лабеталол (трандат) 40 мг в/в стр. Реланиум 2 мл в/в стр.

Блок интенсивной терапии

Нитрапруссид N3 30 мг в 400 мл физ. р-ра в/в кап.

Арфонад 250 мг в 250 мл физ. р-ра в/в кап

3. ГК, осложненный сердечной астмой или отеком легких: - нитроглицерин 0,5 мг или аэрозоль нитроминт под язык. Нитроминт снижает АД уже через 3 мин. Он имеет точный дозирующий клапан - 0,4 мг, в 2 раза быстрее купирует приступ, чем табл;

1. нитроглицерин в/в кап 1 % спиртовый р-р 1 мл.
2. перлингонит 10 мг в 10 мл изот. р-ра
3. пентамин 0,5-1 мл 5%в 10 мл физ. р-ра в/в стр. медл.
4. дроперидол 2-4 мл 0,25% р-ра в 100 мл физ. р-ра в/в кап.
5. Лазикс 60-120 мг в/в стр
6. Диазепам 2-4 мл или морфин (при интерстициальном отеке) 1-1,5мл в/в стр.

В блоке интенсивной терапии:

- нитропруссид № 30 мг в 400 мл физ. р-ра в/в кап. медл.

4. Криз, осложненный острой коронарной недостаточностью(ангинальный статус):

- нитроглицерин под язык, в/в кап., аэрозоль

1. нейролептанальгезия: фентанил 1-2 мл + лроперидол в/в стр. медл.
2. клофеллин 1 мл 0,01% р-ра на физ. р-ре в/в стр. медл.
3. обзидан 5 мг в 15 мл физю р-ра в/в стр. медл.

5. Криз, осложненный церебрососудистой недостаточностью.- нифедипин 10-20 мг под. язык

1. клофеллин 1,5 мл 0,01% р-ра в/в на физ. р-ре стр. медл.
2. фуросемид 20-60 мг в/в стр.
3. эуфиллин 5-10 мл в/в стр. медл.

6. Криз у лиц пожилого и старческого возраста:-нифедипин 10 мг под язык

1. нимодипин 3-4 мг в/в кап.
2. дибазол 6-8 мл 0,5% р-ра в/в стр.
3. эуфиллин 5 мл 2,4% в/в стр на физ. р-ре медл.
4. фуросемид 20-60 мг в/в стр.

На этапе «скорой» при всех кризах лучше всего использовать нифедипин.

Дроперидол используют только при выраженном возбуждении. У какой категории больных возможно использование дибазола? Дибазол - только у пожилых, с подозрением на нарушение мозгового кровотока, как корректор мозгового кровотока. Клофеллин лучше не использовать, т.к. не предсказуемо АД.

Тема 8: Клиническая фармакология кардиотонических средств для лечения острой и хронической СН

Сердечная недостаточность - это неспособность сердца кровоснабжать организм.

СН, наряду с онкологическими заболеваниями и травматизмом – основная причина смертности в большинстве стран мира. Примерно 25% больных СН умирает через год после установления диагноза, через 5 лет – умирает половина больных (по последним данным – даже через 3 года). В основе СН чаще лежит снижение сердечного выброса (ударного объема), что ведет к нарушению кровоснабжения тканей на периферии. Причин снижения сократительной функции миокарда много: наиболее типичны – инфаркт миокарда (в2/3 случаев) либо артериальная гипертония, кроме того – пороки сердца с нарушением гемодинамики, воспалительные процессы (обычно ревмокардит), дистрофии, авитаминоз, анемия. Реже могут играть роль и другие причины, например, резкая брадикардия.

Острая сердечная недостаточность наступает в результате острого поражения миокарда (инфаркт, аневризма, декомпенсация порока, миокардит, кардиомиопатия, острое нарушения ритма, гипертонический криз и т.д.).

Клиническая сердечная астма выглядит так: у больного сначала появляется сухой кашель, инспираторная одышка усиливается и переходит в удушье, заставляет больного сесть (положение ортопноэ). Шейные вены набухают. Появляется мокрота с прожилками крови, которая переходит в пенистую мокроту. Больной задыхается, изо рта выделяется розовая пена.

Лечение необходимо начинать безотлагательно по принципам терапии отека легких (см. тему “Терапия инфаркта миокарда”).

Хроническая сердечная недостаточность является исходом и спутником практически всех длительно текущих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Задача фармакотерапии состоит в улучшении качества жизни больного, то есть в снижении его функционального класса (повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение отеков, одышки, тахикардии, стенокардии).

Для коррекции СН используют многие препараты.

Сердечные гликозиды, которые ранее считались препаратами первой линии, теперь, по мнению ряда кардиологов, таковыми не считаются, особенно при начальной сердечной недостаточности. Известное высказывание Вотчала “Сердечные гликозиды - это овес для лошади, а не кнут” потеряло свою бесспорность. Клиническими исследованиями доказано, что сердечные гликозиды влияют отрицательно аритмогенно, сокращают продолжительность жизни больного. Рационально назначить сердечный гликозид:

1) при сочетании сердечной недостаточности с мерцательной аритмией;

2) при невозможности компенсировать сердечную недостаточность другими лекарственными средствами.

Традиционно используют диуретики. Чрезвычайно важным вкладом в терапию СН явились ИАПФ. В последние годы произошли кардинальные изменения в оценке роли при СН β-адреноблокаторов.

При этом ценность лекарства определяют 2 основных показателя:

1. способность уменьшить симптоматику, перевести больного в лучший ФК.

1 класс – больные с инструментально диагностированными нарушениями выброса, но без клинических проявлений.

2 класс – появление симптоматики СН при тяжелой нагрузке.

3 класс - появление симптоматики СН при легкой нагрузке.

4 класс - появление симптоматики СН в покое.

2. способность продлить жизнь больных, уменьшить число умерших за период наблюдения.

Выбирая препарат, ориентируются и на причину возникновения СН, фармакологический анамнез, в процессе лечения оценивают эффективность и безопасность препарата. Для повышения эффективности любого препарата требуется снизить больным потребление соли, исключит курение и алкоголь, по возможности – обеспечить регулярную умеренную физическую активность, снизить избыточную массу тела. Должны быть исключены или назначаться с особой осторожностью препараты, способные ухудшить насосную функцию сердца: антидепрессанты, антиаритмические (кроме амиодарона), антикальциевые (кроме амлодипина) препараты, НПВС.

ДИУРЕТИКИ

С них ранее традиционно начинали лечение большинства больных СН, а у больных с отечным синдромом это, безусловно, и сейчас – препараты первого ряда. Внутривенное их введение эффективно при одышке, кардиальной астме, но и при пероральном введении они действуют быстрее других препаратов – застойные явления исчезают через часы или дни. Способны перевести больного в лучший ФК, улучшают качество жизни.

Критерием эффективности диуретиков (наряду с клиникой) считается снижение массы тела. Если она нарастает (3 дня подряд на 0,5 кг) дозу следует увеличить.

Диуретики выводят жидкость, снижают ОЦК, уменьшают периферические отеки, одышку, снижают венозный возврат и преднагрузку. За счет выведения натрия из стенок сосудов могут снизить периферическое сопротивление и постнагрузку. Непосредственно на сердечный выброс не действуют, активность РААС несколько повышают.

С клинической точки зрения различают мощные, средней силы и слабые, но проявляющие калийсберегающие свойства диуретики. Последние изолированно обычно не применяют (кроме спиронолактона), а комбинируют с гипотиазидом.

При СН чаще используют мощные диуретики. Они необходимы в случаях снижения клубочковой фильтрации, когда эффективность тиазидных Д существенно снижается.

Основным мощным Д традиционно является фуросемид (лазикс). Он блокирует в восходящем отделе петли Генле активность белка, ведающего трансмембранным переносом ионов натрия, калия, хлора. Введение фуроссемида начинают с небольших доз (10-40 мг в сут) в один, реже 2 приема; при неэффективности дозу можно увеличить до 80 мг. Следует тщательно титровать дозу: слишком малые дозы неэффективны, слишком большие – ведут к гиповолемии и повышению токсичности ИАПФ, с которыми их обычно комбинируют.

Противопоказан при печеночной и диабетической коме, механической обструкции мочевыводящих путей, гипокалиемии.

Другие петлевые диуретики во многом напоминают фуросемид. Буметанид (буфенокс) –мощнее, у него более длительный эффект, соответственно используется в меньших дозах (1 мг). Основной недостаток – узкий диапазон доз (2 мг – высшая разовая доза), что затрудняет индивидуальный подбор.

Этакриновая килота (урегит) – второй традиционно используемый в России петлевой Д. Слабее фуросемида, диапазон доз 50-500 мг. Несколько чаще, чем другие препараты, проявляет ототоксическое действие. Может быть активной при неэффективности фуросемида либо усиливает его действие, поскольку в большей степени влияет на базальную мембрану.

Побочные эффекты петлевых Д чаще проявляются при длительном применении:

1. атерогенный эффект может иметь значение у больных с гиперхолестеринемией;
2. контринсулярный эффект с повышением уровня сахара в крови больше выражен у больных СД;
3. ототоксическое и нефротоксическое действие чаще проявляются при попутном введении аминогликозидов; нефротоксичность может усиливаться НПВС, которые к тому же ослабляют диуретический эффект;
4. потеря калия с гипокалиемией усиливается при одновременном использовании ГКС, сердечных гликозидов. Коррекцию проводят препаратами калия и применением калийсберегающих Д;
5. потеря кальция с усилением явлений остеопороза ослабляется введением кальция (до 1,5 г в сут), применением витамина Д и ряда препаратов, нормализующих обмен костной ткани.

Д средней мощности используются при менее выраженной симптоматике. Их механизм действия сходен с петлевыми Д, мощность ниже, поскольку они действуют в основном в дистальных канальцах почек, где реабсорбция менее интенсивна, чем в петле Генле. Их отличает более длительный эффект – 12-16 часов и несколько более выраженная потеря калия. В то же время они меньше активируют РААС, не ведут к потере кальция, не вызывают резкого повышения диуреза.

Основной препарат – гипотиазид. Традиционные дозы – 25-75 мг в сут. Большие дозы не рекомендуются, так как при этом основной эффект не возрастает, а побочные – учащаются. Побочные эффекты примерно те же, что и петлевых Д, но обычно мягче выражены.

Индапамид реже вызывает метаболические нарушения. Его чаще применяют при АГ.

Слабые Д действуют в дистальном отделе нефрона. Блокируя дистальную реабсорбцию, они одновременно сохраняют в организме калий, препятствую гипокалиемии. Есть данные, что калийсберегающие Д вводить даже выгоднее, чем соли калия, т.к. последние быстро выводятся из организма.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) – 75-150 мг сут. В исследованиях последних лет показано, что малые дозы спиронолактона (25 мг в сут) при добавлении их к ИАПФ существенно снижают смертность и необходимость в госпитализации больных с СН. Согласно современным рекомендациям, спиронолактон вводят тяжелым больным СН в качестве четвертого препарата (в дополнение к Д, ИАПФ, β-адреноблокатораи или гликозидам). Имеются данные о способности снижать фиброзные изменения в левом желудочке. Нежелательным эффектом является то, что препараты, вследствие стероидной структуры, могут снижать продукцию половых гормонов, особенно в пубертатном периоде, могут снизить потенцию. Противопоказан при поражении почек, в условиях гиперкалиемии.

В отечественной практике для диуретического эффекта традиционно используют также настои и отвары (брусника, хвощ, береза и т.д.)

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

В настоящее время расцениваются при СН как препараты 2ой очереди. Безусловным показанием к их применению является лишь сочетание СН с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией). На фоне синусового ритма их используют в низких дозах.

СГ усиливают сердечный выброс, снижают активность САС и уменьшают секрецию ренина. Улучшая перфузию тканей, уменьшая венозный застой, преднагрузку, систолическое и диастолическое давление в полостях сердца, СГ способны перевести больного в лучший ФК. Смертность СГ не снижают, а при использовании на ранних стадиях СН могут, видимо, даже ее повысить, возможно за счет аритмогенного эффекта.

Основной препарат – дигоксин. Он быстро, спустя минуты, действует при в/в введении, хорошо всасывается из кишечника, что позволяет непосредственно переходить от парентерального введения к пероральному. Действует 3-4 дня. Традиционной считалась необходимость введения в организм «насыщающей» дозы (10-25 мкг/кг) обычно в течение 5-7 дней, а затем ее поддержание. Однако современные данные говорят о целесообразности применения более низких доз СГ (порядка 125-250 мг в сут). Риск токсичности при этом значительно снижается.

Применение дигоксина позволяет снизить число госпитализаций, улучшить состояние больных. Если больной СН лечится дигоксином, то при добавлении других групп лекарств отменять его не следует.

Другие СГ в мировой практике практически не применяют, но в нашей стране продолжают использовать препараты короткого действия строфантин, коргликон, которые вводят в/в. Не следует при этом пользоваться 20-40% раствором глюкозы – гликозиды окисляются.

Реакция на СГ весьма индивидуальна. У полных больных дигоксин рассчитывают на «должную» массу тела. На фоне почечной недостаточности дозу снижают. Неадекватное усиление двигательной активности, повышение потребления соли и воды снижают эффективность СГ. Эффективность и токсичность СГ усиливают препараты кальция, катехоламины, эуфиллин, резерпин, атропин, диуретики, ГКС.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Побочные реакции при лечении препаратами наперстянки описаны еще Витерингом. Большие дозы или слишком частый прием вызывает слабость, рвоту, диарею, головокружения, нечеткость зрительных восприятий, восприятие предметов в желтом или зеленом свете, урежение пульса до 35 в 1 минуту, холодный пот, судороги, потерю сознания. Если больному не будет своевременно оказана помощь, может наступить смерть. В нашей стране вводят унитиол, при аритмиях – дифенин или лидокаин.

Повторные назначения активированного угля, промывание желудка, солевое слабительное. Для ликвидации гиперкалиемии – инсулин с глюкозой. унитиол 5 мл – 5% 3-4 раза в день в/м, при аритмиях – лидокаин 100 мг, в/в. а затем 500 мг в/в кап, дифенин – 100 мг в/в каждые 5 минут до общей дозы 500 мг.

ИНГИБИТОРЫ АПФ.

Группа ИАПФ оказалась высокоэффективной при СН как у амбулаторных, так и у стационарных больных. ИАПФ считаются показанными всем больным СН, независимо от тяжести состояния. Препараты блокируют вызоконстрикцию, задержку жидкости. Уменьшается разрушение брадикинина, что тоже вносит вклад в вазодилатацию.

Большинство ИАПФ способны снижать гипертрофию миокарда, кардиальный фиброз. ИАПФ улучшают кровоток в работающих мышцах.

ИАПФ 1 поколения – каптоприл (капотен) считается «золотым стандартом» при СН. Недостаток: непродолжительное действие, нужно вводить 3-4 раза в день.

2 поколение – эналаприл – достаточно вводить 1-2 раза в сутки. Лизиноприл показан при сопутствующей печеночной недостаточности.

Действие остальных ИАПФ на СН меньше изучено.

Полное действие препаратов может развиться к 8-10 дню. У ряда больных СН эффект может развиться лишь спустя недели и месяцы. Даже когда видимого эффекта нет, препараты следует принимать неопределенно долго – риск смерти снижается. Начинают лечение с низких доз (эналаприл – 2,5 мг. Каптоприл – 6,25 мг – ¼ таб), постепенно повышая дозу до достижения эффекта. Резко обрывать лечение нельзя.

Препараты хорошо сочетаются с Д (гипотиазидом). При возникновении гипотонии в начале лечения снимают ограничения в потреблении соли, снижают дозы или отменяют Д. Обычно гипотония не рецидивирует.

Альтернативой ИАПФ при СН при их непереносимости могут быть сартаны, блокирующие АТ-рецепторы. Главное их преимущество - отсутствие кашля. Но эти препараты уступают ИАПФ и полноценной заменой не являются. Более успешно они применяются при АГ.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Согласно современным представлениям, эта группа должна использоваться у всех больных СН при отсутствии противопоказаний. Сейчас получены достоверные данные, что при длительной терапии после первичного снижения сердечного выброса β-блокаторов могут вторично его увеличивать. На их фоне ниже риск аритмий. Они могут усиливать кардиопротективный эффект ИАПФ, рекомендуется при СН их комбинировать. По мнению экспертов, комбинация невысоких доз

β-блокаторов и ИАПФ лучше, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ. β-блокаторы снижают тахикардию, необходимость в госпитализации, улучшают прогноз жизни. Карведилол, бисопролол, метопролол продемонстрировали четкий жизнеспасающий эффект у больных как с тяжелой СН, так и на ее начальных стадиях.

Начинают лечение с малых доз – 5-10 мг в сут, постепенно повышая их в течение 4-6 недель. Улучшение состояния больных отмечается через 2-3 месяца. При этом лечение β-блокаторами рекомендуется проводить «неопределенно долго».

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Венозные вазодилататоры расширяют емкостные сосуды, усиливают депонирование крови, снижают венозный возврат, уменьшают перерастяжение сердца в диастоле, т.е. снижают преднагрузку.

У здоровых людей нитраты могут снизить сердечный выброс, но на фоне снижения функции левого желудочка – повышают его.

Изолированное использование вазодилататоров совершенно определенно не рекомендуется, т.к. повышает смертность. При сочетании СН с ИБС нитраты используют как антиишемические средства.

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ ИНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Обычно используют при острой СН (кардиогенный шок) при неэффективности других средств.

Дофамин и добутамин усиливают сердечный выброс за счет стимуляции дофаминовых рецепторов в миокарде. В отличие от норадреналина, они не повышают периферического сопротивления и даже могут расширять сосуды. В меньшей степени вызывают тахикардию. Дофамин вводят со скоростью от 20 до 150 мкг/мин, растворив 50 мг в 250 мл 5% р-ра глюкозы.

Более мощный норадреналин, стимулируя миокард, одновременно повышает периферическое сопротивление.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что, как и при других вариантах кардиологической патологии, при СН выбор препаратов важен, но не менее важны дисциплина, регулярность лечения, тщательный подбор доз, своевременная реакция на все изменения в состоянии больного.

АЛГОРИТМ-СХЕМА ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. При начальной стадии ХСН:

I калий - сберегающий диуретик (верошпирон, триампур),

либо

II блокатор РАС (каптоприл, налоприл)

оценка эффекта через 5-7 дней, при “-” эффекте

комбинация I + II

“-” эффект терапии

III препарат - диуретик (салуретик или еще один тиазидовый)

“-” эффект терапии

IV препарат - вазодилятатор (антагонист ионов кальция, пролонгированный нитрат, ∝-адреноблокатор, β-адреноблокатор при тахикардии.

“-” эффект терапии.

V препарат - сердечный гликозид. Длительность приема препаратов определяется достижением снижения функционального класса, затем назначаются поддерживающие дозы.

2. При далеко зашедшей СН лечение проводится по аналогичной схеме, но критерием активности терапии служит суточный диурез, который должен в 1,5 раза превышать количество выпитой жидкости при потере веса не более 1 кг в сутки. Затем назначается поддерживающая терапия.

Необходимо довести до сведения больных сердечной недостаточностью, что им обязательно соблюдение диеты с исключением или ограничением количества поваренной соли до 2-3 грамм в сутки. Нельзя употреблять кофе, крепкий чай, алкоголь.

Тема №9: Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения бронхообструктивного синдрома

Синдром бронхиальной обструкции встречается при многих заболеваниях (аллергозы, эндокринные нарушения, интоксикации с преимущественным поражением легких, опухоли и т.д.). Вместе с тем, наиболее частыми причинами СБО является бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ. Клинико-фармакологгический подход к лечению этих состояний не идентичен, поскольку в патогенезе имеются как общие черты, так и существенные различия.

По современным представлениям, БА – Ig E-опосредованное воспалительное заболевание бронхов, протекающее с обструкцией дыхательных путей, с активацией тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов и высвобождением медиаторов: гистамина, лейкотриенов, брадикинина и т.д. При этом гиперчувствительность воздухоносных путей к аллергенам обычно связана с воспалительными изменениями, а степень проходимости бронхов может существенно меняться даже на протяжении дня, в том числе под влиянием лекарственных препаратов.

В случае ХОБЛ (воспалительный процесс, связанный с многолетним курением) играет роль развивающаяся эмфизема и перибронхиальный фиброз. В дыхательных путях преобладают нейтрофилы, выделяющие протеазы, способствующие деструкции стенок альвеол и мелких бронхов. Нарушения проходимости бронхов стабильны и поддаются лекарственным влияниям значительно хуже, чем при БА.

В основе нарушения проходимости бронхов для воздуха лежат несколько патофизиологических механизмов:

1. Собственно спазм бронхиальной мускулатуры. Бронхоконстрикция связана с активностью парасимпатической нервной системы, представленной блуждающим нервом. Противоположное действие оказывает симпатическая нервная система.

2. Отек слизистой бронхов. Возникает легко в связи с наличием там большого количества тучных клеток, при дегрануляции выделяющих гистамин, который вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости.

3. Повышенная продукция вязкого секрета с недостаточностью его отхождения (снижение мукоцилиарного клиренса). Активация парасимпатической системы вызывает усиление секреции бронхиальных желез (при отравлении парасимпатомиметиками это ведет к бронохоррее), адренергические импульсы снижают секрецию. Важную роль играет упомянутое повреждение и слущивание клеток цилиарного эпителия (с нарушением их функции).

4. Экспираторный коллапс мелких бронхов со снижением их эластичности. Это имеет значение при БА и, видимо, в большей степени — при ХОБЛ.

Профилактика СБО включает элиминацию провоцирующих факторов, в частности, клещей домашней пыли, шерсти животных и т. п., деаллергизацию больного. Необходимо исключить курение, в том числе — пассивное.

Необходимо исключить или ограничить строгими показаниями лекарства, способствующие возникновению СБО: это — β-адреноблокаторы (особенно неселективные), в том числе используемые в офтальмологии при глаукоме, парасимпатомиметики (пилокарпин, прозерин, резерпин, морфин, амиодарон), НПВС, местные анестетики, мощные диуретики в высоких дозах, препараты белковой природы, в частности, ферменты в качестве муколитиков, Н2-гистаминоблокаторы.

Важным является адекватный выбор антибактериальных средств. По степени риска провоцирования бронхоспазма на первом месте стоят пенициллины (причем риск для новых препаратов не намного ниже, чем для старых), затем цефалоспорины и сульфаниламиды, тетрациклины, затем макролиды (для рокситромицина описано даже снижение реактивности бронхов), фторхинолоны. Разумеется, в первую очередь, выбор препарата при бактериальных осложнениях зависит от характера инфекционного процесса и чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Собственно средства для борьбы с СБО можно разделить на препараты исключительно профилактического действия (используются для предупреждения приступов БА) и препараты, способные снять бронхоспазм.

В оценке эффективности любого из препаратов существенную роль играют спирографические показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ-1, а также пиковая объемная скорость — последнюю легко измерить (в том числе и самому больному) с помощью достаточно простого прибора — пикфлоуметра. Не следует забывать, что при БА затруднен именно выдох. Пикфлоуметрия позволяет мониторировать прием лекарств при БА.

ПРЕПАРАТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

За рубежом их еще называют «контролирующими» препаратами. Основной областью их применения является БА. Больные ХОБЛ отвечают на их применение существенно хуже, что может явиться дифференциально-диагностическим критерием.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)

Являются основной группой препаратов для профилактики приступов БА.

Главное преимущество — мощное местное противовоспалительное действие без выраженных системных эффектов. Как любые ГКС, действуют на ранних стадиях воспаления, нарушая выработку его медиаторов (арахидоновой кислоты, интерлейкинов, кооперацию Т- и В-лимфоцитов). Препараты стабилизируют мембраны тучных клеток, тормозят выход медиаторов из лейкоцитов, оказывают мощный противовоспалительный, противоотечный эффект, улучшают мукоцилиарный клиренс, восстанавливают чувствительность β-адренорецепторов к катехоламинам. Снижают гиперактивность бронхов, подавляют эозинофилию. Могут применяться на достаточно ранних стадиях болезни. Их можно использовать для купирования синдрома отмены системных ГКС.

Первым препаратом явился беклометазон дипропионат (бекотид, бекломет, альдецин и др.). Обычная доза беклометазона — 400—800 мкг в сутки в 4, реже — в 2 приема (1 вдох — 50 мкг). Считают, что по эффективности это соответствует примерно 15 мг преднизолона. У детей — 100—600 мкг. При нетяжелом течении БА возможно либо длительное введение сравнительно низких доз (может вызвать ремиссию на 5 и более лет), либо кратковременное — высоких. Длительное введение высоких доз проводят при более тяжелом течении. В этом случае можно применять препарат беклокорт с повышенной дозой (200 мкг в 1 вдохе) беклометазона. При применении очень высоких доз ИГКС пропорционального роста эффекта не наблюдают.

Побочные эффекты возникают редко (обычно, если суточная доза превышает 1200 мкг) и в основном носят местный характер: ротоглоточный кандидоз, чаще у пожилых (в этом случае назначают сублингвально нистатин 4 раза в день, возможно полоскание препаратами типа хлоргексидина), дисфония, видимо, за счет стероидной миопатии гортани (снизить дозу, уменьшить речевую нагрузку), кашель и раздражение слизистой дыхательных путей.

У беклометазона имеется ряд более новых аналогов:

Будесонид (пульмикорт, бенакорт) — примерно в 2—3 аза активнее беклометазона, хорошо проникает в клетки; это препарат пролонгированного действия. Будесонид — наиболее липофильный ИГКС, что повышает его задержку в слизистой бронхов. При введении с помощью небулайзера препарат может улучшить ситуацию при остром ларинготрахеобронхите у детей (ложный круп), также сопровождающемся симптомами удушья.

Минимальное системное всасывание отмечают для флутиказона пропионата (фликсотид). Мощный препарат. В связи с относительной безопасностью можно назначать до 2000 мкг в день, может быть эффективен при более тяжелом течении БА.

|  |  |
| --- | --- |
| препарат | Дозы ИГКС (мкг/сут) |
| низкая | средняя | высокая |
| взрослые | дети | взрослые | дети | взрослые |
| беклометазон | 200-500 | 100-350 | 500-850 | 350-700 | >850 |
| будесонид | 200-400 | 100-200 | 400-600 | 200-400 | >600 |
| флутиказон | 100-250 | 100-200 | 250-650 | 200-450 | >650 |

Первоначально назначают средние дозы, которые затем можно уменьшить или повысить, однако современная тенденция — к начальному лечению высокими (эффективными) дозами ИГКС с последующим снижением до поддерживающих. Снижают дозы на 25—50% после трех месяцев стабильного состояния больного.

ИГКС приступ астмы не снимают, не эффективны при астматическом статусе. В случае отсутствия эффекта больного начинают лечить системными ГКС по общим правилам.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

В педиатрической практике на ранних этапах БА используют: кромолин-натрий (интал) и недокромил-натрий (тайлед) — последний в эксперименте в 6—10 раз более эффективен, дольше действует, а главное — эффект проявляется значительно быстрее (обычно на первой неделе). Препараты препятствуют разрушению тучных клеток. Соответственно блокируется выход внутриклеточного содержимого тучных клеток, в первую очередь, гистамина, а также ацетилхолина, брадикинина, лейкотриенов. Подавляются и медиаторы других воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов), что усиливает противовоспалительный эффект. Их применение позволяет снизить дозы ГКО.

Эффект от препаратов достигается примерно в 60% случаев, полностью проявляется через 4—8 недель приема (у недокромила, как ранее упомянуто — быстрее). Толерантность к ним в процессе лечения обычно отсутствует. Вводят ингаляционно.

Для предварительного «раскрытия» воздухоносных путей больным могут назначаться β-адреномиметики. Имеются комплексные препараты: дитэк, содержащий интал и фенотерол (беротек), интал-плюс (интал и сальбутамол). В этих сочетаниях β-адреномиметики находятся в сниженных дозах (в дитэке, в частности, всего 50 мкг фенотерола), но общий противовоспалительный эффект даже повышается, а переносимость улучшается. Для эффекта важна правильная техника ингаляции, вид ингалятора (более эффективны — порошковые), у детей — применение спейсеров. Препараты в целом малотоксичны. Побочные эффекты зависят в основном от раздражающего действия ингалируемого порошка на верхние дыхательные пути (особенно при низком качестве, отсыревании в капсуле). Изредка встречаются анафилактические реакции, иногда — миозит, васкулит, эзофагит, нарушение функции почек. В связи с меньшей, в сравнении с ИГКС, эффективностью, эта группа отходит на второй план.

Для введения внутрь имеется препарат кетотифен (задитен) — антагонист фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, снижает их действие на дыхательные пути. У некоторых больных кетотифен активнее интала, у других — наоборот. Вводят по 1 мг 2 раза в день, детям — 0,02 мг/кг. У беременных препарат нежелателен, описаны случаи замедленного умственного развития ребенка. Повышает аппетит. В основные алгоритмы лечения БА не входит, может использоваться при аллергическом рините (см. ниже). Все эти препараты используют при нетяжелой астме для профилактики ее утяжеления.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КУПИРОВАНИЯ СБО

За рубежом их называют препаратами, облегчающими состояние. Отличаются друг от друга по механизму действия, мощности и длительности эффекта.

Хронологически первыми в этой группе препаратов начали применять М-холинолитики. Блокируя М-холинорецепторы, препятствуют бронхоспазмирующему влиянию ацетилхолина. При этом системные М-холинолитики — атропин и его аналоги — применяют очень ограниченно из-за невысокой эффективности и, главное, многочисленных хорошо известных побочных эффектов (тахикардия, атония кишечника, мочевого пузыря, обострение течения глаукомы, аденомы простаты, нарушения зрения и др.). Поэтому сейчас в основном используют селективные ингаляционные препараты для топического применения.

Селективность подразумевает эффективную блокаду Мгхолинорецепторов, находящихся в бронхах. В большей степени эта группа применяется при ХОБЛ, значительно скромнее ее место при БА.

Ипратропия бромид (атровент) являлся долгие годы основным реально применяемым препаратом. Аналоги — ипратропия йодид (тровентол). Ингаляционные М-холинолитики действуют селективно и практически лишены системных побочных эффектов. При БА они слабее β-адреномиметиков, но лучше действуют при ХОБЛ с сопутствующей эмфиземой легких. При средней и тяжелой степени ХОБЛ их рекомендуется применять постоянно. При этом основное преимущество атровента перед β-адреномиметиками — весьма низкая токсичность, в связи с чем многие клиницисты считают его препаратом первого выбора при этой патологии, в частности, у пожилых больных. Могут давать легкое ощущение горечи во рту. Используют обычно по 1—2 вдоха 3—4 раза в день.

Мощность препаратов умеренная — просвет бронхов увеличивается примерно на 50% от исходного; начало эффекта постепенное (обычно — 20—30 мин), но длится он около 6 часов, поэтому препараты могут быть целесообразны и для профилактики ночных приступов БА. Они более эффективны у пожилых, но дают позитивный эффект и у детей. Активность повышается при комбинации с β-адреномиметиками. Наиболее известен беродуал — сочетание обычной дозы атровента с низкой дозой фенотерола, недавно появился препарат комбивент — сочетание атровента и сальбутамола. Новый препарат тиотропия бромид (спирива) отличается от ипратропия длительностью действия (вводят 1 раз в день) и несколько большей эффективностью.

Метилксантины представлены в первую очередь классическим препаратом теофиллином (аминофиллин, отечественный — эуфиллин). На фоне приступа БА усиливают процессы депонирования ионов кальция и, соответственно, расслабление бронхиальной мускулатуры. Кроме того, ксантины стабилизируют мембраны тучных клеток, улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают утомляемость дыхательных мышц, стимулируют дыхательный центр. Суммарно это действие обусловливает эффективность эуфиллина при профилактике и купировании приступа астмы и даже при астматическом статусе. Кроме того, важным позитивным моментом является способность его снижать давление в малом круге с уменьшением риска отека легких (что нередко наблюдается при тяжелых приступах астмы), усиление активности дыхательной мускулатуры.

Мощность бронходилатирующего эффекта теофиллина невелика: степень расширения бронхов — 40—60% от исходной. Общая суточная доза препарата может достигать 2,5 г (особенно при лечении астматического статуса). Снижение доз необходимо при нарушенной функции печени, где в основном и расщепляется теофиллин, высокой температуре, сердечной декомпенсации, пневмонии, гипоальбуминемии, у пожилых лиц. Повышение дозы — у курильщиков и детей (теофиллин разрушается быстрее). Основные осложнения при применении теофиллина: тахикардия, гипотония, возможны аритмии, возбуждение (кофеиноподобный эффект), тремор рук. При введении внутрь — раздражает слизистую желудка с диспептическими симптомами. Новый ксантин энпрофиллин примерно в 5 раз активнее и реже проявляет побочное действие. Из-за немалого числа побочных эффектов ксантины короткого действия в мировой практике, в отличие от России, применяются ограниченно.

Поскольку приступы БА часто возникают в ночное время, особенно в предутренние часы, разработаны пролонгированные препараты теофиллина, которые больные принимают на ночь:

1-е поколение — вводятся 2 раза в сутки, при этом 2/3 дозы предпочтительно вводить на ночь: дурафиллин, теолонг, теодур, теопэк (отечественный препарат — вводят по 150-300 мг);

2-е поколение — достаточно вводить 1 раз в сутки (200—500 мг): эуфилонг, унифил, филоконтин и др.

Полный эффект от пролонгированных метилксантинов развивается примерно на 3-й день. Эти препараты в мире применяются сейчас даже более широко, чем обычный теофиллин. Однако для купирования приступов они малоэффективны. В алгоритме лечения ХОБЛ их подключают к ингаляционным М-холинолитикам при неэффективности β-агонистов. На фоне их приема ксантины короткого действия вводить не следует.

β-адреномиметики — составляют основу лечения БА, в частности, купирования приступа за счет прямой стимуляции β2-адренорецепторов бронхов. При СБО у больных ХОБЛ значение их также существенно. Препараты, как правило, используют ингаляционно, они относятся к наиболее мощным бронходилататорам, увеличивают просвет бронхов на 150-200% от исходного, действуя преимущественно в терминальном отделе бронхиального дерева: β-рецепторов больше всего в мелких и средних бронхах. Усиливают мукоцилиарный клиренс, приводя к значительному улучшению состояния и качества жизни больных.

Считается, что ими можно ограничиться, если приступы БА редки, для купирования достаточно 1—2 вдохов, ОФВ-1 либо пиковая скорость форсированного выдоха — ПСФВ — не ниже 80% от нормы. При этом их используют «по потребности» — отмечается меньшее развитие толерантности и побочных эффектов, чем при регулярном приеме. Есть мнение, что регулярный прием (вне приступа) надо вообще свести к минимуму, так как повышается риск летального исхода.

Если β-адреномиметики надо использовать чаще, чем дважды в неделю, а ОФВ-1 — ниже 80%, добавляют ингаляционные стероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (у детей) или пролонгированный теофиллин. Ухудшение состояния больного и необходимость интенсификации терапии отражают также колебания ОФВ на протяжении суток (отклонения более 25-30%). Обычно ухудшение зависит или от подключения неблагоприятных факторов или от неэффективности поддерживающей терапии.

К 1-му поколению β-адреномиметиков относятся неселективные или частично селективные препараты (изопреналин, орципреналин), сохраняющие, помимо β 2, нежелательный β 1-эффект (тахикардия, аритмия). Они представляют (в связи с кардиотоксичностью) лишь исторический интерес, иногда используются для купирования брадиаритмий.

Селективные β 2 — адреномиметики наряду с облегчением течения, не ухудшают прогноз заболевания. Первые препараты такого рода — сальбутамол, фенотерол.

Сальбутамол (вентолин, саламол) — высокоселективен и сравнительно малотоксичен. Дозируемая ингаляция — 100 мкг (до 15-20% больных не могут скоординировать вдох с ингаляцией препарата), имеются формы для ингаляции порошка (400 мкг) и раствора (с помощью небулайзера) — 5 мг. Последние — не чаще 4 раз в сутки. Фенотерол (беротек) — наиболее распространен в России. Действует он дольше (6-8 часов), но частично сохраняет β1-эффект и в литературе встречаются отдельные данные о его аритмогенности. 1 дозированный вдох — 100 и 200 мкг; имеется 0,1% раствор для ингаляций. Вводят 2—3 раза в день (сальбутамол — до 6 раз).

У трети больных, получающих эти препараты, может возникнуть тремор рук, реже наблюдается тахикардия. Считают, что первый вдох обеспечивает до 50% эффекта, второй — до 80%, а последующие 1-2 вдоха играют меньшую роль. Большая эффективность ингаляций проявляется при использовании специального оборудования (спинхаллеры, спейсеры), обеспечивающие лучшее диспергирование и более полное попадание препарата в бронхи.

Большое значение сейчас придается длительно действующим β2-адреномиметикам, одним из таких препаратов является сальметерол (серевент), хотя его эффект наступает несколько позже, чем у короткодействующих препаратов. Сальметерол, подобно сальбутамолу, высоко селективен, причем хороший терапевтический эффект наблюдается как при ингаляционном, так и при пероральном введении — 50 мкг 2 раза в сутки. Вместе с тем, длительное изолированное применение пролонгированных β2-миметиков может вести к повышению риска тяжелых приступов, поэтому их следует применять только в сочетании с ИГКС. Появился комбинированный препарат серетид — комбинация флутиказона с сальметеролом. По некоторым данным, он лучше переносится и несколько эффективнее действует, чем каждый компонент в отдельности.

К наиболее мощным β2-агонистам с быстро наступающим и длительным действием и низкой токсичностью относят формотерол (форадил): доза ингаляции — 12 мкг, таблетки — 20 мкг. Эти препараты обычно используют для профилактики приступов, особенно когда не дают эффект ингаляционные ГКО, в сочетании с последними для снижения токсичности и уменьшения их дозировок. Формотерол может и купировать приступ. Влияют не только на тонус гладкой мускулатуры, но и снижают выделение медиаторов тучными клетками, активируя рецепторы, связанные с калиевыми каналами. Имеется препарат симбикорт — сочетание формотерола с будесонидом. Считается, что β -адреномиметики активируют рецепторы к ГКС, а последние, в свою очередь, повышают число β 2-рецепторов.

Недавно появился фенспирид (эреспал) — бронхолитик с папавериноподобным действием.

В настоящее время приняты «консенсусные» схемы применения противоастматических средств в виде сменяющих друг друга «шагов». При прогрессировании БА (повышении потребности в β-агонистах 2 и более дня, снижении ОФВ-1) делается очередной шаг, при облегчении — шаг назад к менее интенсивной терапии. Эти шаги следующие (резюмируя сказанное ранее):

1. При интермиттирующей БА (короткие приступы реже 1 раза в неделю, ночные — реже 2 раз в месяц, отсутствие симптомов вне обострения, ОФВ1 — более 80% от нормы, его суточные колебания меньше 20%) - β 2-агонисты короткого действия «по требованию».
2. При персистирующей БА легкой степени (β 2-миметики нужны от 1 раза в неделю до 1 раза в день, ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц, уровень ОФВ1 - более 80% от нормы, колебания его — 20—30%) — ингаляционные ГКС (беклометазон — 200—500 мкг в сутки или его аналоги). При неэффективности их доза повышается до 800 мкг. У детей как альтернатива — интал или недокромил (4—6 недель). Сочетание недокромила с ГКС возможно, хотя не общепринято.
3. При персистирующей БА средней степени тяжести (ежедневные симптомы, приводящие к нарушению физической активности и сна, ночные приступы чаще 1 раза в неделю, ОФВ1 — 60—80% от должного, его колебания — более 30%) - доза ИГКС до 1000 мкг, β 2-миметики длительного действия в сочетании с пролонгированным теофиллином, альтернатива — формотерол с будесонидом, ингаляционные

М холинолитики (атровент, беродуал). «По требованию» — β –адреномиметики короткого действия не чаще 4 ингаляций в день.

1. При тяжелой персистирующей БА (постоянные симптомы, частые дневные и ночные обострения, ОФВ1 меньше 60% от нормы, его колебания — более 30%) — дальней шее повышение доз ингаляционных ГКС до максимальновозможных (используя небулайзер) с добавлением пролонгированных β 2-миметиков и теофиллина и/или проведение короткого курса системной терапии ГКС (40-60 мг преднизолона 10-14 дней).

Муколитические и отхаркивающие препараты

Влияют не третий компонент нарушения проходимости бронхов – количество и качество секрета. У больных БА слизистый компонент секрета обычно усилен (увеличение числа и продуктивности бокаловидных клеток). Возрастает и гликопротеидный компонент, богатый дисульфидными связями. Все это ведет к повышению вязкости и эластичности обоих слоев бронхиального секрета: верхнего — эластичного геля и нижнего (соприкасающегося с цилиарным эпителием) — жидкого золя.

Муколитики делятся на несколько подгрупп:

1. Усиливающие мукоцилиарный клиренс, выведение слизи (уже упомянутые β-адреномиметики, ГКС, ксантины).
2. Регидратанты — усиливающие «водный» компонент бронхиального секрета. Это йодид калия 3% внутрь (столовыми ложками, запивая теплой водой) или в ингаляциях. Естественно, при его назначении следует исключить аллергию к йоду. Малотоксичными, но менее эффективными являются щелочные минеральные воды, атакже эфирные масла, которые содержат настои и отвары таких растений как алтей, истод, багульник, мать-и-мачеха (дополнительно — противовоспалительное действие), укроп (плюс спазмолитический эффект). Хорошимотхаркивающим эффектом обладает солодка и препарат из нее глицирам (дополнительно — стимуляция надпочечников).

- Снижающие внутриклеточное образование слизи — мукодин (карбокси-метил-L-цистеин), гвайфенезин (туссин).

— Секретолитики — разжижающие бронхиальный секрет: протеолитические ферменты (химотрипсин), а также препараты типа ацетилцистеина (мукомист) и мистаброна (месна), содержащие SН-группы. Препараты аллергенны, сами могут вызвать бронхоспазм, поэтому при БАнежелательны (ацетилцистеин может использоваться, если на него нет аллергии).

— Стимуляторы образования сурфактанта (амброксол, бромгексин — близкие по структуре бромсодержащие препараты, без сульфгидрильных групп). Снижают адгезию, вязкость мокроты, помогают при дыхательном дистрессе, не аллергенны. Амброксол иногда вводят внутривенно при астматическом статусе. В то же время следует подчеркнуть, что в «консенсусные» схемы терапии БА и ХОБЛ муколитики как обязательный компонент не включены.

Астматический статус — термин, принятый скорее в отечественной литературе, чтобы подчеркнуть тяжесть состояния больного при не купирующемся обычными методами приступе астмы. Его провоцируют передозировка β-адреномиметиков с возникновением тахифилаксии за счет образования метаболитов с β-блокирующей активностью, отмена ГКС, обострение воспалительного процесса, избыток антигистаминных препаратов, назначение β-блокаторов или НПВС. В основе «статуса» — задержка воздуха в альвеолах, острая эмфизема («дыхательная ловушка») вплоть до разрыва альвеол с возникновением пневмоторакса. В легких возникают «немые» (не проводящие дыхательных шумов) зоны, затем все легкое становится «немым» — эта стадия «немого легкого» наступает после стадии компенсации и сменяется стадией гипоксемической комы (при дальнейшем снижении рО2 и нарастании рСО2).

Лечение включает отмену «провоцирующих» факторов: системных холинолитиков, антигистаминных, седативных, опиатов, противовоспалительных средств. Проводится оксигенотерапия 30—40% кислородом. Можно использовать «тестирующие дозы» адреналина — примерно 0,1 мл на 20 кг массы больного. Обязательный компонент — перо-ральное, а в неотложных случаях внутривенное введение ГКС (помимо ранее упомянутых эффектов, способны снимать метаболическую блокаду β-рецепторов: минимальные дозы — 30 мг преднизолона или 100 мг гидрокортизона или 4 мг дексаметазона каждые 2—3 часа (или 200 мг гидрокортизона или 125 мг метилпреднизолона через 6 часов), а при нарастании симптоматики — чаще. Начальная доза преднизолона может быть до 450 мг, хотя, в принципе, статус купируется не столько величиной доз, сколько продолжительностью лечения. ИГКС при использовании системных ГКС не отменяют.

Вводят теофиллин (эуфиллин) 10—15 мл за 30 мин капельно (3-6 мг/кг), затем — 0,6 мг/кг/час — в этой ситуации упомянутые побочные эффекты проявляются нередко, желателен контроль концентрации в крови. У молодых больных и детей возможно введение β2-адреномиметиков внутривенно или внутрь — при неэффективности ингаляций — если статус непосредственно не связан с их передозировкой. Лучше применять сальбутамол (2—5 мкг/кг внутривенно). Их не вводят пожилым, при поражении сердца, так как риск аритмий высок.

В последнее время используют введение β2-миметиков либо комплексных препаратов (сальбутамол, беродуал) с помощью небулайзера (компрессора, дающего высокую степень попадания препарата в бронхи). Многими это считается первоочередным вариантом терапии тяжелого приступа БА. Первый час — 3 ингаляции сальбутамола по 2,5 мг через каждые 20 мин, затем — каждый час до значимого улучшения состояния, после чего — каждые 4—6 часов (большие дозы связаны с тем, что 2/3 теряется в аппаратуре). При отсутствии эффекта — через небулайзер вводят ипратропия бромид (0,5—1 мг через 6 часов).

Проводят инфузионную терапию для разжижения и облегчения отхождения мокроты (обычно 5% глюкоза с гепарином), гидрокарбонат натрия вводят в небольших дозах (4% раствор не более 250 мл, чтоб не вызвать алкалоза), небольшие дозы фуросемида. Об эффективности терапии судят по восстановлению функции дыхания, снижению ЧСС, нормализации газов крови, функций ЦНС.

В качестве противокашлевых стараются использовать не опиоиды, угнетающие дыхание, а препараты типа бутамирата (синекод), окселадина, преноксдиазина (либексин).

В целом правильное использование современных противоастматических и сопутствующих препаратов позволяет улучшить качество жизни и прогноз у подавляющего большинства больных.

Нередко развитию БА предшествует длительно существующий аллергический ринит (АР): сезонный или круглогодичный.

Связывание аллергена с аллергенспецифическим IgЕ является отправным пунктом, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в ткани медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают симптомы АР (в материале, полученном из полости носа в раннюю фазу аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин В2, лейкотриены (В4 и С4) и кинины).

В лечении АР используются пять основных групп лекарственных препаратов:

- антигистаминные средства (Нгблокаторы);

- стабилизаторы тучных клеток;

- сосудосуживающие препараты;

- антихолинергические средства;- кортикостероиды.

Кортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергические препараты (описанные выше) наряду с системным применением могут использоваться локально. Большинство ИГКС выпускается в специальных формах для интраназального введения (будесонид — ринокорт, флунизолид — синтарис, флутиказон — фликсоназе и т. д.).

Антиконгестанты применяются почти исключительно местно.

В то же время Н1-блокаторы используются только для резорбтивного действия.

Общий механизм их эффекта — блокада влияния гистамина на гистаминорецепторы и предотвращение симптоматики АР (вазодилатация, риноррея, зуд, першение в горле, чихание и т. д.). При БА препараты малоэффективны, поскольку в ее патогенезе влияние гистамина не является определяющим. Кроме АР (и даже шире) они применяются при разнообразных аллергических реакциях (пищевая аллергия, крапивница, поллинозы, отек Квинке, сывороточная болезнь, дерматиты), в том числе на лекарственные препараты. Наиболее частыми «провокаторами», в частности, крапивницы являются НПВС, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, плазмозаменители-декстраны, местные анестетики, ИАПФ, опиаты.

Н1-блокаторы делятся в основном на 2 поколения.

Первое, представленное достаточно известными, используемыми уже более полувека, препаратами дифенилгидрамин (димедрол), прометазин (дипразин, пипольфен) и др. — дополнительно проявляет отчетливый седативный (примерно у половины больных — и нередко используются именно с этой целью) и М-холинолитический эффекты. Препараты липидорастворимы, хорошо проникают в ЦНС. Могут потенцировать эффект седативных, снотворных, аналгетиков, ИМАО, этанола. В связи с этим препараты противопоказаны при работе в условиях повышенной опасности для себя и окружающих (водители транспорта и т. п.) и неудобны при любой работе, требующей внимания и концентрации. Действие кратковременно (являются конкурентными антагонистами гистамина и при снижении концентрации вытесняются им из связи с рецепторами) — необходимо вводить 2-3 раза в сутки, достаточно быстро возникает тахифилаксия — вторичная неэффективность. Вместе с тем, сравнительно не дороги, имеют инъекционные формы, которые можно использовать в экстренных ситуациях (отек Квинке, анафилактический шок).

При общем сходстве у каждого препарата есть и некоторые индивидуальные особенности. В частности, дифенгидрамин оказывает заметное спазмолитическое, противокашлевое, противоотечное, местноанестезирующее действие, является адъювантом противоболевых препаратов. Вместе с тем, седация, апатия, утомляемость, головокружение, холинолитические эффекты (сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета, нарушения зрения, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, особенно у больных с аденомой простаты) выражены сильнее, чем у большинства других препаратов 1-го поколения. Прометазин (производное фенотиазина) по седативному действию и как адъювант превосходит димедрол, обладает выраженным гипотермическим, противорвотным и адренолитическим (с тенденцией к гипотонии) эффектом. Используется также для профилактики укачивания и при синдроме Меньера. Клемастин (тавегил) — более мощный и быстродействующий препарат, меньше проникает в ЦНС, чаще применяется для неотложной помощи при реакциях гиперчувствительности. Хлорфенирамин (супрастин) — также обладает четким седативным эффектом, быстро метаболизируется, короче действует. У отечественных препаратов диазолина и фенкарола (квифенадин) мощность, холинолитический эффект и седативная активность меньше. В сочетании с невысокой стоимостью при АР они, возможно, из этой группы могут быть предпочтительны.

Препараты 2-го поколения соединяются с Н1-рецептором, не вытесняются гистамином, дольше действуют и могут применяться 1 раз в сутки. Мощность их примерно такая же, как у 1-го поколения, но безопасность в целом существенно выше. Они водорастворимы, плохо проникают в ЦНС, седативный эффект проявляют примерно в 10 раз реже, чем гистаминоблокато-ры 1-го поколения, дают возможность продолжать работу представителям профессий, требующих внимания, учащимся. Не блокируют другие виды рецепторов, в частности, не являются М-холинолитиками, к ним не возникает привыкания. Они лучше всасываются из ЖКТ, используются внутрь. Вместе с тем чувствительность больных к ним достаточно индивидуальна (следует подбирать препарат), стоят они значительно дороже, чем лекарства 1-го поколения. Между ними также существуют отличия.

В частности лоратадин (кларитин) действует достаточно быстро, длительно (до 1,5 суток), малотоксичен — несколько опаснее у пожилых, не усиливает токсичность этанола. У астемизола (гисманал), напротив, начало действия замедленно, пища резко снижает всасывание. Пик эффекта — к 10-му дню приема, нецелесообразен при острых аллергических реакциях, но при длительной терапии может превосходить другие препараты. Он противопоказан беременным на фоне приема оральных контрацептивов, к тому же имеет существенный недостаток: влияя на калиевые каналы, может удлинять интервал QТ, что у отдельных больных, особенно при комбинации с макролидами, фунгицидами, ведет к аритмиям, иногда опасным.

Цетиризин (зиртек), акривастин (семпрекс) таких нарушений не дают. Они эффективно снижают адгезию цитокинов, хемотаксис эозинофилов, ослабляют назальную обструкцию и даже бронхоспазм. Акривастин отличается быстрым началом действия (через 30 мин после приема внутрь), а цетиризин иногда все же дает умеренный седативный эффект. Для местного применения (интраназально, в конъюнктивальный мешок) существуют препараты азеластин, левокабастин. Для многих из этих препаратов, помимо блокады гистаминорецепторов, показана способность тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток.

Появился препарат, претендующий на роль первого представителя 3-го поколения — метаболит терфенадина фексофенадин, дополнительным ценным свойством которого является отсутствие негативного влияния на калиевые каналы и, соответственно, риска аритмий. Имеются данные, что он несколько активнее препаратов 2-го поколения, а также более позитивно влияет на показатели «качества жизни».

При АР антигистаминные препараты, как уже упомянуто, обычно комбинируют с ИГКС (которые вводят интраназально), растворами кромолина натрия (назалкром, оптикром) либо недокромила (тилавист), которые также применяют местно. Существует надежда, что эффективная профилактика и лечение АР может снизить и риск БА.

Тема 10: Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения гастродуоденальной патологии

Арсенал этих средств велик, учитывая большую протяженность ПТ, различие структуры и функции входящих в него органов, разнообразие патологических процессов. Поэтому ниже будут рассмотрены препараты, более или менее специфично применяемые именно при патологии ПТ в широкой терапевтической практике.

В патологии пищевода ведущее значение принадлежит желудочно-пищеводному рефлюксу, вызывающему изжогу, воспаление пищевода (рефлюкс-эзофагит) и часто имитирующему приступы стенокардии. Одним из важных патогенетических моментов возникновения рефлюксной болезни пищевода считают пониженный тонус нижнего пищеводного сфинктера (с 20 в норме до 8—10 мм рт. ст.). Поэтому для коррекции используются прокинетики — препараты, нормализующие моторику и улучшающие эвакуацию пищи из желудка (повышают тонус пищеводного сфинктера и расслабляют привратник), а также антипептические средства (в первую очередь, блокаторы протонной помпы, а также Н2-блокаторы и антацидные препараты — см. ниже).

Наиболее широко из прокинетиков применяется метоклопрамид (церукал, реглан) — по 10 мг 3 раза в день до еды и на ночь (или в/м 2 мл 0,5% раствора). Побочных эффекты — до 15% (снижение потенции, сонливость, паркинсоноподобные симптомы, особенно у детей и пожилых). Меньше побочных эффектов (за счет худшего проникновения через ГЭБ) у препарата домперидон (мотилиум), который к тому же несколько активнее — используют в тех же дозах. Для повышения эффективности лекарств больные после еды не должны ложиться, наклоняться. Желательно избегать употребления седативных и снотворных препаратов, М-холинолитиков, антагонистов Са, нитратов, β-блокаторов, теофиллина (все они снижают тонус пищеводного сфинктера), алкоголя, газированных напитков, шоколада, кофе, жиров, острой пищи.

Патология желудка занимает центральное место среди поражений ПТ. При этом наиболее частой нозологией являются гастриты. Секреция желудка регулируется нервным и гуморальным путями. Парасимпатические влияния (блуждающий нерв, выделяющий ацетилхолин) ведут к усилению секреции и моторики. Симпатические влияния менее изучены, возможно, способны нарушать трофику стенки желудка. Гуморальные факторы — гистамин (вырабатываемый энтерохромафинными клетками) и гастрин (вырабатываемый гастринпродуцирующими (G) клетками), действуя на соответствующие рецепторы, мощно стимулируют секрецию НС1.

При гастрите с сохраненной или повышенной секрецией (встречающемся у подавляющего числа больных — гастрит типа В) проводится такая же фармакотерапия, как и при язвенной болезни (ЯБ) желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Основным этиологическим фактором при этих вариантах патологии считается бактерия Н. руlоri (обнаруживается у 80—95% больных), которая не разрушается соляной кислотой, т. к. выделяет аммиак (щелочь), что позволяет микробу внедряться в подслизистый слой пилорического отдела желудка или ДПК. Аммиак, кроме того, сам токсичен для эпителия.

По-прежнему ведущей в патогенезе ЯБ считается и роль кислотного, «пептического» фактора (пепсин активируется соляной кислотой), что подтверждается эффективностью антацидов, блокаторов секреции НС1.

Придают определенное значение нарушению функции «слизисто-гидрокарбонатного барьера». Механическим компонентом его является покрывающий эпителий слой слизи (продуцируемой добавочными клетками) в виде геля, равный 10-кратной высоте эпителиальной клетки. Существуют данные, что этот гель при ЯБ содержит меньше гликопротеидов.

Исходя из патогенеза заболевания, фармакотерапия при ЯБ (и гастрите типа В) проводится в трех направлениях:

- борьба с Н. руlоri;

- борьба с кислотным (пептическим) фактором;

- улучшение кровоснабжения, трофики и регенерации (как элемент комплексной терапии).

В самые последние годы подходы к лечению ЯБ претерпели существенные изменения. Общепринятым (Маастрихтское соглашение) считается мнение, что при неосложненной ЯБ ДПК для достижения эффективного рубцевания язвы достаточен 7—10-дневный курс так называемой эрадикационной терапии, уничтожающей кампилобактерии (без необходимости дальнейшего лечения). Основными компонентами терапии являются мощные анти-пептические препараты в сочетании с эффективными антибиотиками. В случае ЯБ желудка или осложнений после курса эрадикации больного лечат антипептическими препаратами или антацидами.

антисекреторные препараты

Блокаторы протонной помпы — наиболее мощные антисекреторные препараты, непосредственно влияющие на секрецию ионов водорода в просвет желудка. Секреция НС1 в париетальной клетке блокируется на заключительном этапе.. Первым препаратом этой группы явился омепразол (омепрол, омез, зероцид, оксид).

Введение 30 мг (утром или вечером вне зависимости от приема пищи) снижает кислотность на 80%. Не вызывает сомнений его высокая антикампилобактериальная активность (за счет резкого повышения рН в желудке), и он (либо аналоги) используется как основной компонент эрадикационной терапии практически у всех больных на начальном этапе лечения ЯБ. В течение 4 недель обычно вызывает заживление у лиц, резистентных к Н2-блокаторам. Эффективен при рефлюкс-эзофагите — считается приоритетным препаратом, ведет к заживлению язв пищевода; при этом доза омепразола — 60—160 мг в сутки. Выпускается в капсулах или таблетках со специальным покрытием для предотвращения разрушения в желудке. Имеется форма для парентерального введения.

Побочные эффекты: боли в эпигастрии, понос, метеоризм, запоры, головная боль, иногда — гинекомастия, снижение потенции, обострение подагры. Вызывает гипергастринемию, гиперплазию G-клеток и слизеобразующих клеток, которая проходит после прекращения приема. Опасения возможности развития опухолей в желудке на фоне индуцированной ахилии не подтвердились. Серьезные осложнения отсутствуют.

Более новые аналоги — рабдопразол, эзомепразол, пантопразол, лансопра-зол в ряде исследований показали себя активнее омепразола.

Н2-блокаторы (блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа), наряду с блокаторами протонной помпы, получили мировое признание. Блокируя Н2-рецепторы, препараты снижают гистаминовую стимуляцию секреции НС1, обладают также антигастриновым действием. В результате снижается активация пепсина (Н2-блокаторы используют парентерально при язвенном кровотечении), что дает четкий антиульцерогенный эффект: первичное заживление — 85—90%, рецидивирование — 50%. Н2-блокаторы разделяют на 3 поколения, каждое следующее, как правило, эффективнее предыдущего, что позволяет использовать препараты в более низких дозах, соответственно, с меньшим числом нежелательных эффектов.

Классический представитель — циметидин — препарат 1-го поколения, сейчас практически не используется в связи с большим числом побочных эффектов. Наиболее известны пролактинемия с гинекомастией и снижением потенции (за счет антидофаминового эффекта), лейкопения вплоть до агранулоцитоза, изменения психики (депрессия, судороги, деменция), сердечно-сосудистые нарушения (гипотония, брадикардия, иногда — остановка сердца), токсический гепатит, нефрит.

Несколько более эффективны, но главное — значительно менее токсичны Н2-блокаторы 2-го поколения:ранитидин (зантаг, ранисан) и низатидин (аксид). Обычно эффективна доза ранитидина 300 мг в сутки (иногда — до 600). В мышцы или вену — по 50—100 мг через 6—8 часов. Поддерживающая доза 150 мг на ночь. Помимо секреции, благоприятно влияют на моторику, способствуя эвакуации пищи из желудка. Большинство побочных эффектов циметидина у них встречается значительно реже либо отсутствует. Имеется препарат пилорид — сочетание ранитидина с висмут-цитратом (соответственно 150/240 мг).

3-е поколение Н2-блокаторов представлено фамотидином (квамател, пепсидин, ульфамид) — еще более эффективным и малотоксичным препаратом (суточная доза — 40 мг на ночь или в 2 приема, поддерживающая — 20 мг); из осложнений изредка отмечают головную боль, иногда несколько снижает сердечный выброс. В США разрешен безрецептурный отпуск фамотидина как препарата для борьбы с изжогой. Используют после курса эрадикационной терапии. В обычной практике чаще применяют 2— 3-месячный курс с возможным переходом на антациды.

М-холинолитики, другие препараты. Много лет основным препаратом для лечения ЯБ считался атропин, блокирующий все типы рецепторов и предотвращающий вагусный компонент секреции. Эффективной антисекреторной дозой у конкретного больного считается та, что вызывает четкое ощущение сухости во рту (действие препарата ослабевает сверху вниз по ходу ЖКТ). В первые дни препарат вводят парентерально, затем можно перейти на капли внутрь. Результаты монотерапии атропином мало отличаются от плацебо, к тому же достаточно известны его классические побочные эффекты (атония мочевого пузыря, делирий, тахикардия) и противопоказания (глаукома, аденома простаты). Однако препарат хорошо снимает боль (можно — в сочетании с миотропными спазмолитиками) и этим ценен в остром периоде болезни. Аналоги атропина используют реже. Метацин можно применять внутрь, не выражены «центральные» эффекты, платифиллин — эффективный спазмолитик. Все упомянутые препараты, как и атропин, неселективны.

К селективным (М1) холиноблокаторам относится пирензепин (гастроцепин). Снижает как базальную, так и стимулированную секрецию на 50—70%, угнетает выработку пепсина, улучшает кровоток в слизистой желудка. Обычно назначают по 1 таблетке (25 мг) перед едой и на ночь либо по 2 таблетки 2 раза в день. Избирательно связывается с рецепторами желудка, что определяет и активность и низкую токсичность: самое частое осложнение — сухость во рту — лишь при высоких дозах (150 мг/сутки); иногда вызывает тошноту, рвоту, очень редко - аллопецию. В схемы эрадикационной терапии селективные М-холинолитики, однако, не входят — они слабее других групп антипептических препаратов и практически используются ограниченно.

АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наряду с блокаторами секреции снижают активность «пептического фактора», связывают пепсин и нейтрализуют НС1, тем самым снижая переход пепсиногена в пепсин. Могут иметь преимущество перед блокаторами секреции в жарком климате, когда из-за опасности кишечных инфекций резко снижать продукцию НС1 невыгодно. Число антацидов весьма велико. К всасывающимся антацидам относят гидрокарбонат натрия, окись магния, различные смеси на основе карбонатов магния и кальция (Ренни, Тамс и т. п.). Вводят их через 20—40 мин после еды (ускоряют эвакуацию из желудка) либо для снятия изжоги, на высоте поздних болей. Сода действует быстрее, зато у окиси магния большая кислотосвязывающая способность.

Более прочные позиции завоевали невсасывающиеся (вернее, плохо всасывающиеся) антациды — препараты на основе солей магния, висмута или алюминия — действие наступает не так быстро, но длится дольше. Для большего эффекта их используют в форме гелей. Из препаратов на основе алюминия шире других известен альмагель (гидроокись алюминия, магния, в некоторых вариантах с добавлением анестезина; аналоги — гастрогель, маалокс, магальдрат). Фосфалугель содержит еще и сорбитол (дополнительное желчегонное действие). Все они эффективно связывают кислое содержимое желудка, хотя представления об «обволакивающем» действии этих препаратов не подтверждаются. Применяются как для купирования «язвенной» симптоматики, так и для дифференциального диагноза (со стенокардитическими болями, печеночной патологией).

Традиционным является их использование между приемами пищи, поскольку сама пища (белки в ее составе) — мощный кислотосвязывающий фактор, хотя и стимулирует секрецию.

Коллоидный субцитрат висмута (де-нол), помимо эффективного связывания кислого содержимого, длительно контактирует с язвенным дефектом, образуя защитную пленку, оказывает противовоспалительный эффект. Один из механизмов его действия — эффективное подавление Н. руlоri в комбинации с антибиотиками (включен в ряд эрадикационных схем).

Вне эрадикационных схем, как и Н2-блокаторы, используется длительно — 4—8 недель (в таблетках по 120 мг — 3—4 в день до еды и на ночь или в суспензии). Поддерживающая терапия проводится аналогично. Побочных эффектов немного, но при длительном приеме больших доз на фоне почечной недостаточности может возникнуть висмутовая интоксикация (энцефалопатия). Необходимо предупредить больного о том, что пищу и другие антациды не следует принимать за 2 часа до и 30 мин после приема де-нола и о возможной черной окраске стула. При обострении ЯБ де-нол на 5—7 дней можно сочетать с Н2-блокаторами. Комплексные препараты — упомянутый пилорид (ранитидин-висмута цитрат).

Сукралъфат (вентер, алсукрал, антепсин) — коллоидный препарат алюминия (гидроокись алюминия в суль-фатированной дисахарозе). По действию похож на де-нол, но несколько слабее. Вводят по 0,5—1 г до еды трижды в день. Стимулирует пролиферацию эпителия желудка (активирует гены, ответственные за синтез эпителиального фактора и чувствительность рецепторов к этим факторам). Считают, что качество рубца после заживления при применении сукральфата лучше, чем при лечении омепразолом. Малотоксичен, хотя может задерживать всасывание других лекарств (тироксин, фторхинолоны). Тем не менее, в стандарты лечения ЯБ не входит.

АНТИКАМПИЛОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ОСНОВНЫЕ СХЕМЫ ЭРАДИКАЦИИ

Разработка современных схем эрадикации резко снизило число обострений (примерно в 10 раз). Основные схемы, принятые Маастрихтским соглашением и включенные в Российские рекомендации, представлены в табл. 4.

Схема содержит три или четыре (квадротерапия) препарата. Обязательными компонентами любой из схем являются мощный антикислотный препарат (блокатор протонной помпы, висмута субцитрат или сочетание последнего с ранитидином) в сочетании с двумя или тремя антибиотиками. Предпочтение при этом отдают наименее токсичным амоксициллину и кларитромицину, которые в комбинации с ингибиторами протонной помпы дают самый высокий процент заживления. Широко применяется и метронидазол, следует, правда, учитывать, что в России кампилобактерии резистентны к нему примерно в 40% случаев. К другим антибиотикам резистентность существенно ниже. При неэффективности использованной схемы эрадикации ее, как правило, не повторяют. Начинают с тройной терапии, квадротерапию используют в случае ее неэффективности (эндоскопический контроль через 4—6 недель). Тетрациклин дает побочные эффекты у половины больных. Помимо препаратов, упомянутых в таблицах, Н. руlоri чувствительны к фторхинолонам (офло-, ципрофлоксацин). Ингибиторы протонной помпы применяются в стандартной дозировке — по 1 таблетке 2 раза в день.

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Один из слабо разработанных с точки зрения доказательной медицины разделов. Наиболее частые варианты поражений печени — вирусные и токсические гепатиты, гепатохолециститы, цирроз печени как исход этих заболеваний, а также нарушений печеночного кровообращения. При этом крайне сложно оценить эффективность фармакотерапии в связи с множественностью функций печени и ее большими функциональными резервами.

Эффективных лекарств при собственно печеночной патологии немного. К первоочередным фармакологическим проблемам гепатологии относится профилактика: на фоне поражений печени следует, по возможности, ограничить введение лекарств и исключить потенциально гепатотоксичные. Лекарственные повреждения печени описаны для очень большого числа препаратов. Все же чаще это наблюдают от применения цитостатиков (аспарагиназа, метотрексат), тетрациклинов, туберкулостатиков (пиразинамид, изониазид, рифампицин), НПВС (чаще — нимесулид, парацетамолсодержащие препараты), мощных диуретиков в больших дозах, трициклических антидепрессантов, кетоконазола. Эритромицин, котримоксазол, фурадонин также иногда могут проявить гепатотоксичность. Разумеется, алкоголь должен быть исключен. Холестаз с воспалительными изменениями вызывают фенотиазины, антитиреоидные препараты, цитостатики, эритромицин, препараты золота, антидиабетические сульфаниламиды, без воспалительных изменений — стероиды (анаболические, эстрогены, оральные контрацептивы).

«Базисной» терапией при поражениях печени считается насыщение ее глюкозой (плюс калий, витамины) для достаточного образования гликогена. При острых инфекционных гепатитах обычно специфического лечения не требуется (излечиваются спонтанно через 4—8 недель).

Могут использоваться небольшие дозы кортикостероидов, однако, как правило, в том числе при токсических, алкогольных гепатитах, они противопоказаны.

Преднизолон при аутоиммунных гепатитах (на фоне активации процесса) вводят по 30-50 мг 4-10 недель с последующим снижением дозы; поддерживающая доза вводится по альтернирующей схеме. В случае неэффективности в течение 3—4 недель — постепенно отменяют. При персистирующих формах использование ограниченно — задерживают персистенцию вируса.

В нашей стране широко используют при поражениях печени группу мембранопротекторов, хотя эффективность этих препаратов многими берется под сомнение (в серьезных западных руководствах вообще не упоминаются). Наиболее известен комплекс эссенциале, основу которого составляет фосфолипид, который «встраивается» в мембраны, оказывая репарирующее действие, в первую очередь, при жировых гепатозах, циррозе печени алкогольной этиологии, при сочетанных поражениях этанолом и туберкулостатиками. Эссенциале проявляет антиоксидантные свойства; позитивную роль, видимо, играет и комплекс витаминов, включенных в эссенциале. Для эффективной терапии препарат следует вводить в больших дозах, предпочтительно и внутрь, и внутривенно. Серьезных побочных эффектов не отмечено. Используют также при поражениях почек, псориазе и токсикозах беременности. Столь же малотоксичны, но менее эффективны (по большинству отзывов) препараты флавоноидов: силимарин (легалон, гепа-бене, силибор, карсил). В основе их действия, вероятно, лежит антиоксидантный эффект. При вирусных гепатитах мембранопротекторы не показаны, т. к. могут усилить холестаз. Смягчает симптоматику алкогольного поражения печени (наряду с противорвотным эффектом) препарат витамина В6 метадоксин (таблетки по 500 и амп. по 300 мг).

При хронических вирусных гепатитах в качестве лекарственных препаратов используют α-интерфероны, которые активнее, чем γ-интерфероны. Помимо природных (велферон, эгиферон), появились рекомбинантные интерфероны (берофор, гаммаферон, реаферон и др.). Лечение проводят несколько недель, дозируют в млн усл. ед. Эффективны при гепатите В, С (а также при герпесе, гриппе и ОРВИ, цитомегаловирусной и ВИЧ-инфекции). Улучшение отмечают спустя несколько месяцев. Терапия очень дорогостоящая, а благоприятные отдаленные результаты — лишь у 25% больных, и рецидивы возникают, как правило.

Нередко ИФ вызывают лихорадку, головную боль, миалгии, артралгии, диспептические расстройства, меняют АД и ЧСС. В высоких дозах могут парадоксально нарушать иммунный статус (фурункулез, вирусные инфекции), угнетать кроветворение. Могут давать гипертермию, депрессию, импотенцию, выпадение волос. Противопоказаны при поражениях сердечно-сосудистой системы, почек, кроветворения, декомпенсированном циррозе печени, эпилепсии.

При холестазе (холестатический вариант гепатита) накопление желчных кислот ведет к вторичным повреждениям мембран гепатоцитов с явлениями некроза. Высокоэффективна урсодезоксихолевая кислота (урсофальк — 10—15 мг/кг) — вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатическои циркуляции, оказывает цитопротективный и желчегонный эффекты. Уменьшает симптоматику зуда, связанного с опиоидными рецепторами (иногда доводящего больного до суицида), дефицит жирорастворимых витаминов (А, В, К), которые тоже требуется вводить, наряду с кальцием и калием.

При неэффективном лечении острых или хронических поражений печени может развиться синдром острой печеночной недостаточности.

Для лечения используют обычную базисную терапию (глюкоза, препараты калия); вводится строго необходимый минимум лекарств, исключается введение белка. Для снижения всасывания аммиака, продуцируемого кишечными бактериями, проводится стерилизация кишечника большими дозами антибиотиков внутрь (раньше — неомицина, в последние годы — фторхинолонов). Вводится дисахарид лактулоза (нормаза, портолак) — каждые 3—4 часа, вначале 30—50 г до появления поноса, затем — по 10-20 г. Препарат в кишечнике превращается в молочную кислоту, связывает аммиак, а также способствует заселению кишечника молочнокислыми бактериями, подавляющими патогенную флору. В хронических ситуациях лактулозу вводят 2—3 недели. Другим способом связывания аммиака является введение глютаминовой кислоты (таблетки по 0,25 внутрь либо ампулы (препарат тропофар) — по 40 мг в мышцы), которая при этом переходит в малотоксичный глютамин. Наконец, используют препараты или гепамерц — способствуют нормализации орнитинового цикла. Их вводят до 20 г в сутки. В принципе считаются «препаратами отчаяния» — довольно токсичны.

«Желчегонные» препараты. Их, в отличие от гепатопротекторов, насчитывается несколько десятков (сразу же оговоримся, что, как и мембранопротекторы, эти препараты в странах Европы и США используются весьма ограниченно).

Общепринятая классификация — деление на холесекретики и холекинетики — мало что дает клинике, поскольку большинство препаратов обладает сочетанным эффектом. Чаще выбор желчегонного зависит от исходного тонуса желчевыводящей системы, а также от сочетанной патологии, при которой те или иные препараты противопоказаны.

При нарушении отделения желчи, связанном с гипотонией желчевыводящих путей (монотонные тупые боли, рентгенологическая верификация) наиболее мощным и патогенетически обоснованным средством является холецистокинин — октапептид. Вводят интраназально 50— 100 мкг. (При внутривенном введении, по некоторым данным, может вызвать приступ паники. При избыточном действии вводят антагонист — лорглюмид).

Желчегонные со спазмолитическим действием — бессмертник (фламин), трифоль, датискан, оксафенамид, пижма (танафлон) используют при гиперкинетическом варианте расстройств.

Некоторые препараты снижают литогенность желчи, обычно повышенную при хронических поражениях желчевыводящих путей, резко не меняя их тонус. Это лиобил, аллохол, холензим, холиметин, холосас и более активный в этом плане розанол. Все желчегонные противопоказаны при холелитиазе, воспалительных и дистрофических поражениях печени. Препараты обычно вводят сразу после приема пищи или во время еды, чтобы обеспечить синхронное выделение желчи (растительные желчегонные действуют медленнее, их дают до еды). В целом в мире в научной медицине их применяют крайне ограниченно.

При холелитиазе используют препараты, способствующие рассасыванию холестериновых камней (такой тип камней — -у 90% больных) — производные хено-, а в последние годы — урсодезоксихолевой кислоты — хенофалък, урсофалък (последний — также при терапии холестаза — см. выше). Существуют данные, что эффект связан с торможением синтеза холестерина. Препараты действуют медленно, часто вызывают поносы, в 40% — возрастание трансаминаз. Противопоказаны при циррозе печени, беременности, язвенной болезни, пиелонефритах. Неэффективны при пигментных и кальциевых камнях. Правда, как и другие гипохолестеринемические средства, могут повысить эффективность литотрипсии.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ заболеваний поджелудочной железы

Острый панкреатит (ОП) — это острое хирургическое заболевание. В основе его — усиление внутрижелезистой активации протеолитических ферментов, что ведет к самоперевариванию участков железистой ткани, в тяжелых случаях — к панкреонекрозу.

В лечении ОП принятое в мире направление (на фоне триады холод-голод-покой) — борьба с болью (исключен морфин, вызывающий спазм сфинктеров, предпочитают аналоги промедола), коррекция ионного (кальций, магний), углеводного баланса, борьба с потерей жидкости. Болевой синдром облегчается прокинетиками и спазмолитиками. В комплексную терапию ОП включают также Н2-блокаторы — снижают продукцию гастрина, более активны препараты 2-3-го поколений (ранитидин, фамотидин) и блокаторы протонной помпы, в последние годы — панкреатические ферменты (см. ниже), по принципу обратной связи уменьшающие секреторную активность железы и снижающие давление в интрапанкреатических путях.

Может подавить активность деструктивных процессов капельное введение соматостатина — третьего гормона поджелудочной железы (D-клетки). Его аналог длительного действия — октреотид-ацетпат (сандостатин, лант-реатид, соматофальк) — вводят в вену капельно на протяжении 2 суток (250 мкг/час), как и при желудочном кровотечении. Ингибирует синтез целого ряда гормонов пищеварительного тракта (гастрин, секретин, холецис-токинин), снижает захват из плазмы аминокислот, что ведет к уменьшению синтеза панкреатических ферментов и внутрипроточного давления (применяют и при кровотечении из вен пищевода, при эндокринных опухолях — под кожу до 0,1 мг 1-2 раза в день). Оказывает антидиарейный эффект, дает симптоматическое улучшение при опухолях пжж. Наиболее частый побочный эффект — конкременты желчных путей (до 60% случаев).

Используют также глюкагон и калъцитонин — снижают резорбцию кальция из костей, уменьшая его активирующее действие на панкреатическую секрецию, способствуют повышению уровня калия — антагониста кальция. Несмотря на высокую стоимость, безусловного доказательного эффекта у всех упомянутых препаратов пока не обнаружено. Антикининовые препараты (контрикал и аналоги) в этой ситуации в мире не применяют.

При диагностике панкреонекроза или даже подозрении на него обязательно введение антибиотиков широкого спектра действия (карбапенемы, защищенные цефалоспорины) для профилактики инфицирования (происходит практически во всех случаях).

Хронический панкреатит (ХП) проявляется болями, временами сильными (за счет растяжения протоков). Деструкция островков Лангерганса ведет к гипергликемии. Основные действия врача направлены на коррекцию внешнесекреторной недостаточности с помощью заместительной терапии (на фоне диеты с низким содержанием жира).

С известной степенью условности их можно разделить на 3 группы:

- содержащие в основном трипсин и амилазу, а липазы всего 1000 МЕ — панкреатин (включая небезызвестный мезим) (обычная доза 4-6 г в сутки не обеспечивает в большинстве случаев полного возмещения дефицита). Вместес тем, быстро подавляя выработку стимуляторов панкреатической секреции (холецистокинина и др.) и тем самым снижая давление в панкреатических путях, именно эта группа оказывает лучший противоболевой эффект;

- содержащие полный набор ферментов, в том числелипазу в дозе 3500—25000 МЕ (панцитрат, креон, мезим-форте), а также желчь (панкурмен). Более современные, предлагаются в виде легко усваиваемых микрокапсул или микротаблеток (быстрее проходят в кишечник за счет небольших размеров). Микрокапсулированные формы хуже снимают боль при хроническом панкреатите;

- содержащие полный набор ферментов с добавками — желчи, экстракта слизистой желудка (аминокислоты), соляной кислоты, гемицеллюлазы, расщепляющей клетчатку (дигестал, фестал, полизим, панзинорм).

Выбор препаратов проводится с учетом данных копрограммы (при стеаторее — препараты, содержащие большее количество липазы и желчь и т. п.). Кроме нормализации копрограммы, клинический эффект проявляется уменьшением болей, метеоризма, поносов. Вводят их во время еды по 1-4 драже одномоментно (до 24 в сутки, учитывая необходимость адекватной заместительной терапии, причем иногда — несколько месяцев). Передозировки практически не наблюдают, т. к. препараты всасываются плохо, но при длительном введении больших доз все же может снизиться продукция собственных панкреатических ферментов. При небольших отклонениях (стеаторея — менее 15 г в сутки) особой необходимости в назначении ферментных препаратов нет. В то же время появились данные, что их целесообразно вводить при остром панкреатите (или стихающем обострении — см. выше): облегчается течение заболевания за счет создания функционального покоя железы и снижения давления в панкреатических протоках, улучшается прогноз.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Часто связана с его инфекционными поражениями (энтероколиты) — преимущественно грамнегативной флорой. Как правило, определяется дисбактериоз (увеличение числа сальмонелл, клебсиелл, энтерококков выше обычных показателей, исчезновение кишечной палочки и бифидобактерий). При проведении антибактериальной терапии ориентируются по бактериограмме. В частности, при стафилококковом дисбактериозе эффективен оксациллин, при энтерококковом — ампициллин, макролиды. К левомицетину сохранили чувствительность большинство штаммов протеев, клебсиелл, энтеробактер. При генерализованных поражениях протеем, синегнойной палочкой обычно эффективны аминогликозиды. Используют протейный и антистафилококковый бактериофаг (30 мл 2 раза в день 2 недели). В отдельных случаях применяют плохо всасывающиеся сульфаниламиды длительного действия (салазопиридазин и аналоги), фторхинолоны. При эмпирической терапии острой диареи (при наличии признаков колита) препаратом выбора может быть ципрофлоксацин, к которому чувствительны большинство потенциальных возбудителей, альтернативой — ампициллин или котримоксазол (бактрим), вводимые 3— 5 дней. Вместе с тем наиболее часто применяемой группой антибактериальных средств по прежнему являются нитрофураны (фуразолидон). В строгих клинических испытаниях, однако, их эффективность при острой диарее не потверждена.

В последние годы имеется тенденция к ограничению антибактериальной терапии — при отсутствии колита и исключении холеры она при диарее вообще не показана — часто ограничиваются применением противовоспалительных средств (типа диклофенака), а антибиотики -только при системных проявлениях инфекции. Показано, что при сальмонеллезе применение антибиотиков не влияет на диарею и повышает выживаемость бактерий.

Широко используются «эубиотики» — бактисубтил, коли-, лакто-, бифидумбактерин, аципол, комплексные препараты линекс, хилак, бификол (выбор — в соответствии с типом дисбактериоза). Вводят по 2-4 дозы 3-4 раза в день до еды в течение 4—6 недель. Препарат энтерол (0,25 1—2 раза в день от нескольких дней до 4 недель в зависимости от курса антибиотиков) представляет штамм грибов-сахаромицетов, эффективно размножающихся в кишечнике (с подавлением патогенной флоры), а затем удаляющихся из кишечника (колонизации ими не происходит).

Применяют и новые производные нитрофурана и оксихинолина с меньшей бактерицидной активностью, но и менее токсичные (интетрикс, эрцефурил, нифуроксазид и др.).

Более мощные противопоносные средства представлены 3 основными группами:

1. повышающие вязкость кишечного содержимого — каолин, мел, белая глина. Широко используют таннакомп, содержащий таннин и этакридин, смекту, аттапульгит (каопектат) — смесь силикатов магния и алюминия (по 1,5 г или 30 мл суспензии до 6 раз в день);
2. производные опиатов — дифеноксилат, лоперамид(имодиум) — последний вводят вначале 4 мг, а затем по2 после каждого акта дефекации. По структуре сходен с промедолом: возбуждая опиатные рецепторы, снижает моторику, тормозит дефекацию. Через ГЭБ проникает мало, опасность пристрастия и центральных эффектов невелика. Разумеется, при поносе за счет инфекции основное действие должно быть направлено на ее ликвидацию. Лоперамид, задерживая дефекацию, может усилить интоксикацию.

— спазмолитики (М-холинолитики и «миотропные»). При их назначении следует учитывать, что М-холинолитики на рецепторы кишечника действуют в 3—10 раз слабее, чем на желудок. Поэтому предпочтение отдают «миотропным» спазмолитикам. Традиционно применяют папаверин и более мощный дротаверин (но-шпа, в том числе форма «форте»). Более новые препараты — мебеверин, алверин.

Все спазмолитики являются препаратами первого ряда при «синдроме раздраженной толстой кишки», считающемся причиной 70% обращений к гастроэнтерологу и проявляющемся спастическими болями по ходу кишечника, безболевым поносом, чередующемся с запорами. Разумеется, при обильных поносах требуется адекватное возмещение жидкости; удобно использовать пероральные регидратанты (регидрон, маратоник). Для успешного лечения поноса больные не должны принимать препараты кофеина, магнийсодержащие средства, а также продукты, содержащие углеводы (молочные, шоколад, фрукты и фруктовые соки, сахар). При метеоризме, часто сопутствующем кишечной патологии, помимо традиционного активированного угля (способного снижать как газообразование, так и всасывание компонентов пищи), используют препараты циметикон, плантекс (на фоне соответствующей диеты), которые ослабляют поверхностное натяжение пузырьков газа в кишечнике. Эти препараты облегчают качественное рентгеновское и УЗИ-исследование органов брюшной полости.

Частой проблемой больных, и не только пожилого возраста, являются запоры, нередко требующие применения слабительных средств. Запором считается отсутствие стула в течение 2 дней с затруднениями дефекации. До использования слабительных целесообразно изменить диету (добавить клетчатки, пищевых волокон, учитывая, что время прохождения по кишечнику обратно пропорционально массе кала), по возможности исключить препараты, тормозящие функцию кишечника: кодеин, седатив-ные, диуретики, холинолитики, ганглиоблокаторы, антидепрессанты, пероральные контрацептивы. Нужно учесть, что запоры нередко возникают у больных диабетом, язвенной болезнью, склеродермией, на фоне гинекологической патологии и т. д. — следует лечить основное заболевание. В частности, в случае стойкого запора важно исключить органическое поражение кишечника и области анального сфинктера. При первичном поражении кишечника и вторичном запоре лечение должно быть направлено прежде всего на коррекцию основного заболевания.

Мощные слабительные (солевые, касторовое масло) сейчас используются ограниченно, чаще при отравлениях или атонии толстой кишки. Более мягким действием обладают осмотические препараты лактулоза, сорбитол, макроголъ (форлакс, фортране) — полиэтиленгликоль. Сохраняют значение препараты из растений, содержащих антрагликозиды, в первую очередь — сенны (сенейда, пурсенид, тисасен), алоэ, ревеня, крушины. Действуют на уровне ободочной кишки. При этом алоэ — наиболее мощный препарат, но чаще вызывает боль в животе и противопоказан у беременных. Комплексные препараты — депурафлукс (содержит крушину, анис), регулакс (сенну, инжир) отличаются приятным вкусом, иногда используются избыточно. Синтетические слабительные (бисакодил, гутталакс) применяются более ограниченно, а фенолфталеин утратил свое значение.

Первичный эффект всех этих препаратов — торможение моторики, всасывания, ведущее к переполнению кишечника с вторичным усилением перистальтики и послабляющим действием. При злоупотреблении группой растительных слабительных могут возникнуть аллергические реакции, лекарственная диарея, нарушения всасывания, анальный зуд. Наиболее опасным считается нарушение функционирования нервных сплетений кишечника, сопровождающееся ослаблением перистальтики, явлениями меланоза (последний, правда, после отмены слабительных постепенно исчезает). Кишечник превращается в инертную трубку (примерно у 1/3 больных). Запоры при этом чередуются с поносами, возникают воспалительные и атрофические изменения. Считается, что через 10 лет использования слабительных их эффект составляет лишь 10% от исходного.

Менее токсична группа «кишечных наполнителей» -веществ, набухающих в кишечнике и механически раздражающих его стенки, что усиливает моторику. Распространены отруби, агар-агар, морская капуста (препарат из нее — ламинарид), семя подорожника, льняное семя. С них целесообразно начать лечение, в частности, больных с синдромом раздраженной толстой кишки. При их недостаточной эффективности возникает необходимость применения слабительных растительного происхождения (лист сенны, кора крушины, регулакс).