



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Редакционный совет серии

Ю.Б. Белоусов, председатель

А.А. Баранов

Г.М. Барер

Ю.Н. Беленков

Б.С. Брискин

А.А. Бунятян

А.Л. Верткин

Н.Н. Володин

А.И. Вялков

Б.Р. Гельфанд

Е.И. Гусев

И.И. Дедов

И.Н. Денисов

Е.А. Егоров

В.Т. Ивашкин

Ю.А. Крестинский

А.А. Кубанова

В.И. Кулаков

М.В. Леонова

М.Р. Личиницер

Н.А. Лопаткин

В.А. Мефодовский

С.Н. Мосолов

Н.А. Мухин

Е.Л. Насонов

В.А. Насонова

В.И. Покровский

В.С. Савельев

Г.А. Самсыгина

В.Н. Серов

Г.И. Сторожаков

Е.И. Чазов

А.Г. Чучалин

Ю.Л. Шевченко

В.П. Яковлев

С.В. Яковлев

RATIONALE FOR DRUG THERAPY

SERIES OF GUIDEBOOKS FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Vol. VI



RATIONALE FOR DRUG THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

A GUIDEBOOK FOR MEDICAL PRACTITIONERS

Editors: E.I. Chazov, Yu.N. Belenkov

This publication is supported by
Russian Scientific Society of Cardiologists



Litterra
Moscow
Litterra Publishers
2005

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том VI



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией
Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова

Издано при поддержке
Всероссийского научного общества кардиологов



Москва
Издательство «Литтерра»
2005

**Федеральная целевая программа «Культура России»
(подпрограмма «Поддержка полиграфии и книгоиздания России»)**

УДК 615.22+616.1-085.22
ББК 54.10
Р27

Серия основана в 2002 году

Авторы

Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин, С.П. Голицын, К.Г. Гуревич, А.М. Дашевская, И.А. Золотухин, А.И. Кириенко, В.В. Кухарчук, М.В. Леонова, С.В. Лукьянов, В.Ю. Мареев, Т.В. Мартынюк, С.Ю. Марцевич, В.Б. Мычка, Е.Л. Насонов, Е.П. Панченко, Е.А. Праскурничий, Б.А. Сидоренко, А.В. Сусеков, В.П. Тюрин, И.Е. Чазова, И.С. Явелов

Рецензенты

Директор Государственного научно-исследовательского
Центра профилактической медицины Минздрава России,
академик РАМН **Р.Г. Оганов**
Советник ректора Московского государственного
медико-стоматологического университета,
академик РАМН **Е.И. Соколов**

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Р27 Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей/Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин и др.; Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2005. — 972 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 6).

ISBN 5-98216-006-7

ISBN 5-98216-009-1

ISSN 1729-4320

В руководстве приведена классификация и клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Описаны типичные клинические проявления, критерии диагностики, основные принципы и схемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний с уровнями доказательности. Освещены особенности ведения разных групп пациентов, даны алгоритмы лечения отдельных нозологических форм. Широко представлена справочная информация, облегчающая рациональный индивидуализированный выбор лекарственного средства и схемы лечения.

Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.

ISBN 5-98216-006-7
ISBN 5-98216-009-1
ISSN 1729-4320

УДК 615.22+616.1.-085.22
ББК 54.10

© ЗАО «Издательство «Литтерра», 2005

Оглавление

Обращение к читателям	12
Авторский коллектив	13
Издательская группа	17
Как пользоваться руководством	19
Список условных обозначений	23
Список сокращений	24

Раздел I. Клиническая фармакология средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	31
Глава 1. Бета-адреноблокаторы	32
Глава 2. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)	41
Глава 3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	52
Глава 4. Блокаторы рецепторов ангиотензина II	65
Глава 5. Антигипертензивные средства центрального действия	75
Агонисты центральных α_2 -рецепторов	77
Агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов	81
Глава 6. Вазодилататоры прямого действия (миотропные)	83
Глава 7. Альфа-адреноблокаторы	88
Глава 8. Ганглиоблокаторы	96
Глава 9. Диуретики	98
Петлевые (мощные) диуретики	100
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	103
Ингибиторы карбоангидразы	107
Калийсберегающие диуретики	109
Антагонисты альдостероновых рецепторов	111
Глава 10. Нитраты	114
Глава 11. Сердечные гликозиды	126
Глава 12. Адреномиметики	135
Глава 13. Антиаритмические средства	139
Глава 14. Средства, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов	150
Антикоагулянты прямого действия	
Нефракционированный (стандартный) гепарин	154
Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины	162
Фондапаринукс натрия	167
Ингибиторы тромбина прямого действия	168
Антикоагулянты непрямого действия	170
Антиагреганты	
Ацетилсалициловая кислота	176
Производные тиенопиридина	180
Блокаторы гликопротеиновых $IIb/IIIa$ рецепторов тромбоцитов	183
Фибринолитики	187
Глава 15. Гиполипидемические средства	191
Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)	192
Производные фиброевой кислоты (фибраты)	201
Никотиновая кислота и ее производные	205
Секвестранты желчных кислот	209

Глава 16. Нестероидные противовоспалительные средства	212
Глава 17. Наркотические анальгетики	221
Глава 18. Флеботонизирующие средства	227

Раздел II. Клинические рекомендации

Глава 19. Хроническая ишемическая болезнь сердца	230
Глава 20. Нестабильная стенокардия	246
Глава 21. Инфаркт миокарда	261
Глава 22. Атеросклероз. Нарушения липидного обмена	278
Глава 23. Артериальная гипертония. Гипертоническая болезнь	293
Глава 24. Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертония	315
АГ, обусловленная заболеваниями почек	
АГ при гломерулонефрите и пиелонефрите	322
АГ при диабетической нефропатии	324
Вазоренальная АГ	326
АГ, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы	
АГ при коарктации аорты	328
АГ при неспецифическом аортоартериите	330
АГ, обусловленная заболеваниями органов эндокринной системы	
АГ при гиперсекреции минералокортикоидов	332
АГ при гиперсекреции глюкокортикоидов	
(синдром и болезнь Иценко—Кушинга)	334
АГ при феохромоцитоме	336
АГ при гипотиреозе	339
Глава 25. Метаболический синдром	341
Глава 26. Легочная гипертензия	349
Глава 27. Нарушения ритма сердца	356
Изменения автоматизма синусно-предсердного узла	
Синусовая аритмия	362
Синусовая брадикардия	364
Синусовая тахикардия	366
Синдром слабости синусного узла	368
Эктопические сокращения и ритмы	
Пассивные (замещающие или выскальзывающие) комплексы и ритмы ..	370
Активные эктопические импульсы (комплексы) и ритмы. Экстрасистолия	372
Наджелудочковые тахикардии	
Автоматическая предсердная тахикардия	376
Реципрокные тахикардии	
Реципрокная АВ-узловая тахикардия	378
Трепетание предсердий	380
Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)	383
Желудочковая тахикардия	390
Трепетание и фибрилляция желудочков	393
Синдром WPW	395
Глава 28. Тромбоэмболические осложнения	
у больных с фибрилляцией предсердий	402
Глава 29. Сердечная недостаточность	412
Глава 30. Кардиомиопатии	431
Дилатационная кардиомиопатия	434

Гипертрофическая кардиомиопатия	443
Рестриктивная кардиомиопатия	449
Глава 31. Миокардиты	453
Глава 32. Болезни перикарда	465
Перикардит	467
Тампонада сердца	477
Констриктивный перикардит	480
Глава 33. Инфекционные эндокардиты	483
Глава 34. Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца	505
Глава 35. Системные васкулиты	516
Узелковый полиартериит	526
Микроскопический полиангиит	532
Гранулематоз Вегенера	535
Синдром Черджа—Стросса (аллергический ангиит и гранулематоз) ..	540
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха)	544
Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия	548
Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)	552
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	557
Глава 36. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии	562
Глава 37. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей	573

Раздел III. Описания лекарственных средств	582
Аймалин	583
<i>Акридиол</i>	584
<i>Акрипамид</i>	586
<i>Аксетин</i>	587
<i>Актовегин</i>	587
Амиодарон	588
Амлодипин	593
Амфетамин	595
<i>Апонил</i>	597
<i>Аспирин кардио</i>	598
Атенолол	599
Аторвастатин	603
Аценокумарол	606
Ацетазоламид	607
Безафибрат	609
Бендазол	610
<i>Бетак</i>	610
Бетаксолол	611
<i>Бисогамма</i>	612
Бисопролол	612
Бретилия тозилат	613
Бумекаин	615

<i>Варфарин Никомег</i>	.617
Верапамил	.619
<i>Верошпирон</i>	.622
Винкамин	.622
<i>Галлопамил</i>	.624
<i>Гемфиброзил</i>	.625
Гепарин натрий	.626
Гепариноид	.629
Гидралазин	.630
Гидрохлоротиазид	.631
Глюкобай	.633
Глюкофаж	.634
Далтепарин натрий	.636
<i>Детралекс</i>	.637
<i>Диазем</i>	.638
<i>Диакарб</i>	.639
Дигитоксин	.641
Дигоксин	.642
Дилтиазем	.645
Дипиридамол	.649
<i>Диротон</i>	.651
Доксазозин	.652
Изопреналин	.655
Изосорбида динитрат	.656
Изосорбида мононитрат	.658
<i>Инворил</i>	.659
Индапамид	.660
<i>Индапамид</i>	.662
Индобуфен	.665
<i>Ионик</i>	.666
Ирбесартан	.667
<i>Ирузиг</i>	.668
<i>Ирумед</i>	.669
Кандесартан	.672
<i>Капотен</i>	.674
Каптоприл	.676
Карведилол	.678
<i>Кардиомагнил</i>	.680
<i>Клексан</i>	.682
<i>Клеримед</i>	.683
Клонидин	.684
Клопамид	.685
<i>Конкор</i>	.686
<i>Конкор Кор</i>	.686
Ксантинола никотинат	.688
Ланатозид Ц	.690

Лапаконитина гидробромид	.692
Лацидипин	.693
Лизиноприл	.694
Ловастатин	.696
Лозартан	.698
<i>Медаксон</i>	.700
<i>Медоклав</i>	.700
<i>Медостатин</i>	.701
Мелокс	.702
Метилдопа	.702
<i>Метокард</i>	.704
Метопролол	.706
<i>Милдронат</i>	.708
Миноксидил	.709
Моксонидин	.710
Молсидомин	.711
Моэксиприл	.713
Надолол	.716
Надропарин кальций	.718
Небиволол	.720
<i>Небилет</i>	.722
Никардипин	.724
Никотиновая кислота	.725
Нимодипин	.727
Нитрендипин	.729
Нитроглицерин	.730
<i>Нитрокор спрей</i>	.733
Нифедипин	.734
<i>Нифекард ХЛ</i>	.737
Ницерголин	.738
<i>Нормодипин</i>	.739
Оксспренолол	.741
<i>Омелар Кардио</i>	.744
<i>Осмо-Аглат</i>	.744
Периндоприл	.747
Пиндолол	.749
Правастатин	.750
Празозин	.752
Праймалия битартрат	.753
<i>Предуктал МВ</i>	.755
<i>Престариум</i>	.756
Прокаионамид	.757
Пропафенон	.759
Пропранолол	.762
Пророксан	.764
<i>Пулолаза</i>	.765

Рамиприл	.767
<i>Рениприл</i>	.768
Рениприл ГТ	.769
Рилменидин	.770
Риодипин	.772
<i>Селемицин</i>	.774
Симвастатин	.774
<i>Симвор</i>	.776
<i>СотаГЕКСАЛ</i>	.777
Спираприл	.779
Талинолол	.782
Телмисартан	.783
Теразозин	.784
Тиклопидин	.785
Тинзапарин натрий	.787
Трандолаприл	.789
Триамтерен	.791
Триметазидин	.792
<i>Тринитролонг</i>	.793
Убаин	.795
Урапидил	.797
Урокиназа	.797
Фелодипин	.799
Фениндион	.800
Фенитоин	.802
Фенофибрат	.806
Фентоламин	.807
Флувастатин	.808
Флунаризин	.810
Фозиноприл	.812
Хинаприл	.814
Хинидин	.816
Хлорталидон	.819
Целипролол	.821
Цилазаприл	.823
Циннаризин	.824
Ципрофибрат	.826
<i>Эднит</i>	.828
Эналаприл	.828
<i>ЭналаприлГЕКСАЛ</i>	.832
Эналаприлат	.834
<i>Энам</i>	.836
<i>Энаренал</i>	.837
Эноксапарин натрий	.839
Эпросартан	.842
Эптифибатид	.844

Эсмолол	846
Этил бискумацетат	847

Приложения	851
Приложение 1. Детские дозы ЛС	852
Приложение 2. Применение ЛС при беременности	862
Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью	872
Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек	879
Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени	893
Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста	903
Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи	913

Указатели	919
Указатель лекарственных средств	920
Указатель таблиц	969
Указатель рисунков	971
Указатель реферативных обзоров	971

Уважаемые читатели!

При подготовке к печати томов серии «Рациональная фармакотерапия» авторы и редакторы тщательно проверяют рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, международные и торговые наименования, а также дозировки лекарственных средств для обеспечения полного соответствия информации о них стандартам, действующим на момент публикации каждого тома.

Однако, для того чтобы учесть возможные изменения в рекомендуемых дозировках или противопоказаниях, методах диагностики или схемах лечения, которые могли произойти после публикации тома, Издательство призывает читателей тщательно изучать информацию, предоставляемую органами управления здравоохранением и другими уполномоченными организациями.

Издательство не сертифицирует методики диагностики и лечения, а также лекарственные средства, не проводит независимого анализа публикуемой информации, не рекомендует и не отстаивает ни одно из лекарственных средств, упоминаемых в изданиях серии «Рациональная фармакотерапия», и не может взять на себя ответственность за их неправильное применение и связанные с этим негативные последствия.

Издание серии «Рациональная фармакотерапия» осуществляется при поддержке ведущих фармацевтических компаний, являющейся абсолютно открытой и подразумевающей публикацию в томах серии практических, научных или рекламных материалов компаний-спонсоров. Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации, публикуются в виде примеров и дополнений к авторскому тексту.

Содержание информационных материалов, представленных фармацевтическими компаниями-спонсорами, не относится к авторскому тексту. В связи с этим редакторы данного тома за содержание таких материалов ответственности не несут и высказываемые в них мнения могут не совпадать с точкой зрения редакторов.

Издательство будет благодарно читателям за любые отзывы и комментарии, а также сообщения о замеченных ошибках и опечатках. Все выявленные неточности будут опубликованы на сайте Издательства **www.litterra.ru** в разделе «Опечатки» и исправлены в следующем издании серии «Рациональная фармакотерапия».

Издательство «Литтерра»

Авторский коллектив

Общая редакция

Чазов Евгений Иванович

Беленков Юрий Никитич

Авторы

Чазов

Евгений Иванович

академик РАН и РАМН, д.м.н.,

профессор

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, генеральный директор

- *Обращение к читателям*
- *Хроническая ишемическая болезнь сердца*
- *Инфаркт миокарда* — с **Е.П. Панченко**
- *Нестабильная стенокардия* — с **Е.П. Панченко, И.С. Явelowым**

Беленков

Юрий Никитич

академик РАМН, член-корр. РАН,

д.м.н., профессор

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, директор

- *Сердечная недостаточность*
- *Кардиомиопатии*

Борисова

Елена Олеговна

к.м.н.

Издательство «Литтерра», научный редактор

- *Диуретики* — с **Б.А. Сидоренко**
- *Сердечные гликозиды* — с **Б.А. Сидоренко**

Гогин

Евгений Евгеньевич

член-корр. РАМН, д.м.н.,

профессор

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РФ, научный руководитель по терапии

- *Миокардит*
- *Болезни перикарда* — с **Е.П. Голиковой**

Голикова

Елена Петровна

к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, ассистент

- *Болезни перикарда* — с **Е.Е. Гогиным**

Голицин

Сергей Павлович

д.м.н., профессор

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, заместитель директора, руководитель отдела клинической электрофизиологии

- *Антиаритмические средства*
- *Нарушения ритма сердца*

Гуревич

Константин Георгиевич

д.м.н.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», заведующий

- *Наркотические анальгетики*
- *Нестероидные противовоспалительные средства*

**Дашевская
Ася Михайловна**

**Золотухин
Игорь Анатольевич**
к.м.н.

**Кириенко
Александр Иванович**
член-корр. РАМН, д.м.н.,
профессор

**Кухарчук
Валерий Владимирович**
член-корр. РАМН, д.м.н.,
профессор

**Леонова
Марина Васильевна**
д.м.н., профессор

**Лукьянов
Сергей Викторович**
д.м.н.

Врач-психиатр, частная практика (г. Москва)
■ *Схемы поэтапного ведения пациентов*

Российский государственный медицинский университет, проблемная научно-исследовательская лаборатория ангиологии, анестезиологии и реаниматологии, старший научный сотрудник
■ *Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей — с А.М. Кириенко*

Российский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей, кафедра факультетской хирургии, курс сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии, заведующий курсом
■ *Флеботонизирующие средства — с И.А. Золотухиным*
■ *Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей — с И.А. Золотухиным*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, заместитель генерального директора по научной работе
■ *Атеросклероз. Нарушения липидного обмена*

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, профессор
■ *Антагонисты кальция*
■ *Блокаторы рецепторов ангиотензина II*
■ *Антигипертензивные средства центрального действия*
■ *Альфа-адреноблокаторы*
■ *Ганглиоблокаторы*

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, научно-аналитический отдел, руководитель
■ *Приложение 1. Детские дозы ЛС*
■ *Приложение 2. Применение ЛС при беременности*
■ *Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью*
■ *Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек*
■ *Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени*
■ *Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста*
■ *Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи*

Мареев
Вячеслав Юрьевич
 д.м.н., профессор

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, отделение сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник

- *Адреномиметики*

Мартынюк
Тамила Витальевна
 к.м.н.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, отдел системных гипертензий, научный сотрудник

- *Легочная гипертензия* — с **И.Е. Чазовой**

Марцевич
Сергей Юрьевич
 д.м.н., профессор

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России, отдел профилактической фармакологии, руководитель

- *Бета-адреноблокаторы*
- *Нитраты*

Мычка
Виктория Борисовна
 к.м.н.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, отдел системных гипертензий, старший научный сотрудник

- *Метаболический синдром* — с **И.Е. Чазовой**

Насонов
Евгений Львович
 член-корр. РАМН, д.м.н., профессор

ГУ Институт ревматологии РАМН, директор

- *Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца*
- *Системные васкулиты*

Панченко
Елизавета Павловна
 д.м.н., профессор

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова, лаборатория клинических проблем атеротромбоза, руководитель

- *Инфаркт миокарда* — с **Е.И. Чазовым**
- *Нестабильная стенокардия* — с **Е.И. Чазовым, И.С. Явelowым**
- *Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии*
- *Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий*

Праскурничий
Евгений Аркадьевич
 к.м.н.

Российский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей, кафедра кардиологии, ассистент

- *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*
- *Вазодилататоры прямого действия (миотропные)*

**Сидоренко
Борис Алексеевич**
д.м.н., профессор

**Сусеков
Андрей Владимирович**
к.м.н.

**Тюрин
Владимир Петрович**
д.м.н., профессор

**Чазова
Ирина Евгеньевна**
д.м.н., профессор

**Чихладзе
Новелла Михайловна**
д.м.н.

**Явелов
Игорь Семенович**
к.м.н.

Научные редакторы
Борисова Елена Олеговна, к.м.н.
Голикова Елена Петровна, к.м.н.
Елисеев Олег Максимович, к.м.н.
Лукьянов Сергей Викторович, д.м.н.
Султанова Елена Анатольевна

Учебно-научный центр Медицинского центра
Управления делами Президента РФ, кафедра
кардиологии и общей терапии, заведующий

- *Диуретики* — с **Е.О. Борисовой**
- *Сердечные гликозиды* — с **Е.О. Борисовой**

Российский кардиологический научно-произ-
водственный комплекс Минздравсоцразвития
России, лаборатория гемодиализа и плазмафе-
реза, старший научный сотрудник

- *Гиполипидемические средства*

Главный военный клинический госпиталь
им. ак. Н.Н. Бурденко

- *Инфекционные эндокардиты*

Российский кардиологический научно-произ-
водственный комплекс Минздравсоцразвития
России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясни-
кова, отдел системных гипертензий, руководи-
тель

- *Артериальная гипертония. Гипертониче-
ская болезнь* — с **Н.М. Чихладзе**
- *Вторичная (симптоматическая) артери-
альная гипертония* — с **Н.М. Чихладзе**
- *Легочная гипертензия* — с **Т.В. Мартынюк**
- *Метаболический синдром* — с **В.Б. Мычка**

Российский кардиологический научно-произ-
водственный комплекс Минздравсоцразвития
России, Институт кардиологии им. А.Л. Мясни-
кова, отдел системных гипертензий, ведущий
научный сотрудник

- *Артериальная гипертония* — с **И.Е. Чазовой**
- *Вторичная (симптоматическая) артери-
альная гипертония* — с **И.Е. Чазовой**

ГУ НИИ физико-химической медицины Мин-
здравсоцразвития России, Центр атеросклеро-
за, лаборатория клинической кардиологии,
старший научный сотрудник

- *Средства, влияющие на свертывание крови и
функцию тромбоцитов*
- *Нестабильная стенокардия* —
с **Е.И. Чазовым, Е.П. Панченко**

Издательская группа



Крестинский
Юрий Александрович

Председатель Правления Группы
компаний «Бионика»

Мефодовский
Владимир Анатольевич

Генеральный директор
Издательства «Литтерра»

Дятлова
Наталья Генриховна

Ответственный секретарь

Борисова
Елена Олеговна

Научный редактор

Султанова
Елена Анатольевна

Научный редактор

Соловова
Мария Николаевна

Литературный редактор

Румянцева
Ольга Юрьевна

Руководитель отдела предпечатной
подготовки

Агадулина
Любовь Анатольевна

Выпускающий редактор

Сахнюк
Ольга Анатольевна

Выпускающий редактор

Лушникова
Наталья Владимировна

Редактор

Круглик
Виталий Григорьевич

Редактор

Дьяченко
Галина Петровна

Корректор

Беридзе
Елена Вахтанговна

Оператор компьютерной верстки

Хомяков
Сергей Анатольевич

Менеджер по продажам



Буравова
Лариса Ивановна

Ассистент менеджера по продажам

Борисоглебский
Николай Петрович

Генеральный директор
ОАО «Издательство «Бионика»

Лындина
Марина Анатольевна

Художественный редактор

Надворская
Наталия Георгиевна

Ведущий менеджер по полиграфии

Смирнов
Юрий Николаевич

Менеджер по полиграфии



Шарапова
Екатерина Александровна

Генеральный директор
Рекламного агентства «Аарон Ллойд»

Моисеева
Валентина Сергеевна

Руководитель проекта
«Рациональная фармакотерапия»

Альперович
Борис Рувимович

Научный редактор, к.м.н.

Белобородов
Сергей Михайлович

Научный редактор, к.м.н.

Бурдакова
Юлия Олеговна

Менеджер по рекламе проекта РФТ

Мукин
Константин Константинович

Менеджер по рекламе проекта РФТ

Хрусталева
Юлия Олеговна

Менеджер по рекламе проекта РФТ

Как пользоваться руководством

Все тома серии «Рациональная фармакотерапия» построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством «Литтерра». Ниже дана характеристика основных

разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Классы ЛС описаны по структуре, включающей следующие элементы:

- механизм действия;
- фармакокинетика;
- место в терапии;
- применение;
- противопоказания и предостережения;
- побочные эффекты;
- взаимодействия.

Раздел II. Клинические рекомендации

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- эпидемиология, классификация;
- этиология и патогенез, клинические признаки и симптомы;
- диагноз и рекомендуемые клинические исследования, дифференциальный диагноз;
- детальные схемы рациональной фармакотерапии основного заболевания, различных стадий его течения и поражений разной формы;

- тактика ведения различных групп пациентов (дети, беременные, пожилые, пациенты с сопутствующими и сочетающимися заболеваниями);
- осложнения и побочные эффекты лечения;
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз и оценка эффективности лечения.

Раздел III. Описания лекарственных средств

Описания упомянутых в Разделах I и II ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Приложения

Сводная информация по особенностям применения ЛС у различных групп пациентов:

- новорожденные и дети;
- беременные и кормящие;
- пациенты с заболеваниями почек, печени;
- пожилые.

А также взаимодействие ЛС и пищи.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС,

содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

Указатель международных и торговых наименований ЛС

Содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС.

Указатели таблиц и рисунков

Перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

Указатель рекламных материалов

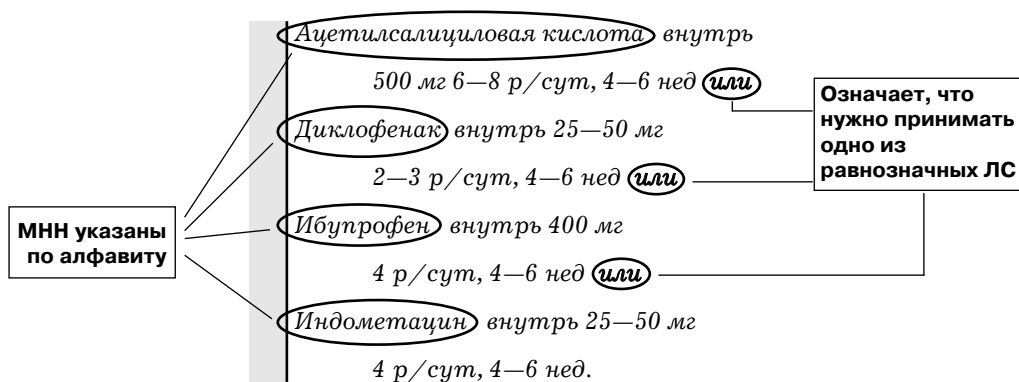
Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту с указанием страниц.

Схемы лечения

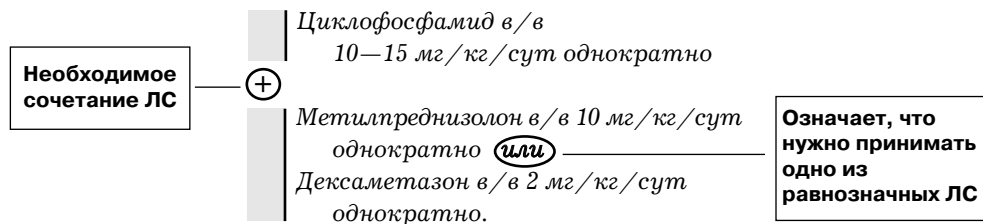
В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения. Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак «+» внутри схемы обозначает **«необходимое сочетание ЛС»**;
- знак «±» внутри схемы обозначает **«возможное сочетание ЛС»**;
- схемы располагаются в алфавитном порядке; слово «или» в конце каждой схемы означает, что схемы равнозначны и нужно принимать одно из равнозначных ЛС;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 сут и т.д.).

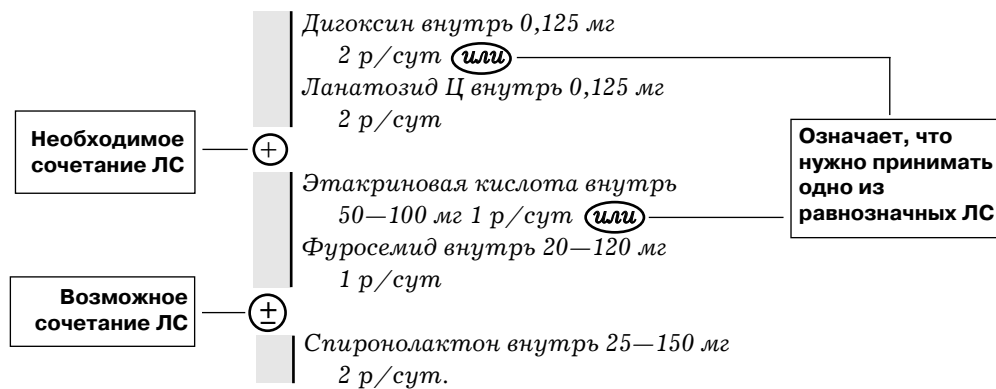
Однокомпонентная схема лечения



Двухкомпонентная схема лечения



Многокомпонентная схема лечения



Уровни доказательности рекомендаций

Особое внимание уделяется использованию в серии данных систематических обзоров и других инструментов медицины, основанной на доказательствах; последняя подразумевает применение современных статистически достоверных на-

учных сведений для ведения конкретных пациентов.

На основе такого рода сведений разработаны рекомендации, которые обозначаются в Руководстве соответствующими латинскими буквами (A, B, C, D):

A Рекомендации подготовлены на основе метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний (randomised controlled trials) или на основе данных одного рандомизированного контролируемого клинического испытания

C Рекомендации подготовлены на основе данных описательных исследований (non-experimental descriptive studies): исследования «случай-контроль» (case-control studies), сравнительные исследования (comparative studies), корреляционные исследования (correlation studies), одномоментные исследования (cross-sectional studies)

B Рекомендации подготовлены на основе данных контролируемого нерандомизированного испытания или на основе данных испытания с высоким уровнем дизайна (well-designed quasi-experimental study), например, когортные исследования (cohort studies)

D Рекомендации подготовлены на основе исследований отдельных случаев (case series, case report, clinical examples), консенсусов специалистов (consensus opinion of authorities) и заключений экспертных комитетов (expert committee reports)

Список условных обозначений

- * — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- ** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
- *** — лекарственные средства, находящиеся в процессе регистрации в РФ



Обозначение материалов, представленных производителями ЛС
и согласованных с редакторами Руководства



Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

Список сокращений

AUC	— площадь под кривой концентрация — время
CAGE	— ангиотензин-II-превращающий фермент, чувствительный к химостатину
CB	— связывание с белками
$C_{\max}$	— максимальная концентрация ЛС в крови
Синдром WPW	— синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта
ER	— замедленное высвобождение
F	— абсолютная биодоступность
GITS	— желудочно-кишечная терапевтическая система
H ₁ -рецепторы	— гистаминовые рецепторы
НАСЕК-группа	— группа микроорганизмов <i>Haemophilus aphrophilus</i> , <i>Haemophilus paraprophilus</i> , <i>Actinobacillus actinimycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingea</i>
HbsAg	— поверхностный антиген вируса гепатита В
HLA	— главный комплекс гистосовместимости
NO	— оксид азота
NTS	— ядро солитарного тракта
PgE	— простагландин Е
PgI	— простагландин I
PPAR	— рецептор, активируемый пероксисомальным пролифератором
Q—Tc	— скорректированный интервал Q—T
RVLM	— рostrальная вентролатеральная часть продолговатого мозга
SH-группы	— сульфгидрильные группы
SR	— пролонгированное освобождение
$T_{1/2}$	— период полувыведения
Th1	— тип иммунного ответа — гиперпродукция интерлейкина-2, интерферона- γ
$T_{\max}$	— время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме
V_d , (л/кг)	— объем распределения ЛС
AAC	— антиаритмические средства
AB	— атриовентрикулярный
ABC	— активированное время свертывания
AG	— артериальная гипертония
AD	— артериальное давление
ADГ	— антидиуретический гормон
АДФ	— аденозиндифосфат
AK	— ацетилсалициловая кислота

АКЛ	— антитела к кардиолипину
АКНД	— антикоагулянты непрямого действия
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АМФ	— аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)
анти-Ха ЕД	— единицы активности подавления фактора свертывания крови Ха
АНФ	— антинуклеарный фактор
АНЦА	— антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— абсолютный рефрактерный период
АсАТ	— аспаратаминотрасфераза
АТ	— ангиотензин
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
АФА	— антифосфолипидные антитела
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БА	— бронхиальная астма
ББ	— β -блокаторы
БГСА	— β -гемолитический стрептококк группы А
БД	— биодоступность
ВГВ	— вирус гепатита В
ВГС	— вирус гепатита С
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВНС	— вегетативная нервная система
ВСА	— внутренняя симпатомиметическая активность
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГГТ	— γ -глутамилтранспептидаза
ГИ	— гиперинсулинемия
ГКА	— гигантоклеточный артериит
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ГЛП	— гиперлипопротеидемия
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГМК	— гладкие мышечные клетки
ДКМП	— дилатационная кардиомиопатия
ДЛА	— давление в легочной артерии
ДН	— дыхательная недостаточность
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНП	— диабетическая нефропатия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЖЭС	— желудочковая экстрасистолия

ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИД	— изосорбида динитрат
ИИ	— ишемический инсульт
ИЛ	— интерлейкин (-ы)
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМН	— изосорбида-5-мононитрат
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
ИФН	— интерферон
ИЭ	— инфекционный эндокардит
ИЭПК	— инфекционный эндокардит протезированного клапана
кАНЦА	— классические (цитоплазматические) АНЦА
КВ	— кардиоверсия
КМП	— кардиомиопатия
КТ	— компьютерная томография
КФК	— креатининфосфокиназа
КФК-МВ	— МВ-фракция креатинфосфокиназы
ЛА	— легочная артерия
ЛГ	— легочная гипертензия
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛДГ ₁ и ЛДГ ₂	— первый и второй изоферменты лактатдегидрогеназы
ЛЖ	— левый желудочек
ЛП	— левое предсердие
ЛП	— липопротеид (-а)
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПЛ	— липопротеиновая липаза
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеиды промежуточной плотности
ЛС	— лекарственное (-ые) средство (-а)
МАО	— моноаминоксидаза
МБК	— минимальная бактерицидная концентрация
мВ	— милливольт
МЕ	— международные единицы
МЖП	— межжелудочковая перегородка
МНО	— международное нормализованное отношение
МОС	— минутный объем сердца
МПА	— микроскопический полиангиит (полиартериит)
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— метаболический синдром
МТ	— масса тела

НАА	— неспецифический аортоартериит
НВД	— нитроглицерин
НГ	— нитроглицерин
НЖТ	— наджелудочковая тахикардия
НЖЭС	— наджелудочковая экстрасистолия
НК	— никотиновая кислота
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НС	— нестабильная стенокардия
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОБ	— окружность бедер
ОКС	— острый коронарный синдром
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР	— относительный риск
ОРЛ	— острая ревматическая лихорадка
ОРП	— относительный рефрактерный период
ОТ	— окружность талии
ОЦК	— объем циркулирующей крови
пАНЦА	— перинуклеарные АНЦА
ПАСК	— пара-аминосалициловая кислота
ПВ	— полнота всасывания
ПЖ	— правый желудочек
ПИ	— протромбиновый индекс
ПЛГ	— первичная легочная гипертензия
ПН	— почечная недостаточность
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭ	— побочный эффект
РА	— ревматоидный артрит
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКМП	— рестриктивная кардиомиопатия
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РПМ	— ревматическая полимиалгия
РПС	— ревматический порок сердца
РФ	— ревматоидный фактор
СА	— синоатриальный
САД	— систолическое артериальное давление
САС	— симпатико-адреналовая система
СВ	— сердечный выброс
СГ	— сердечные гликозиды
СД	— сахарный диабет
СД-2	— сахарный диабет 2-го типа
СЖ	— синовиальная жидкость

СЖК	— секвестранты жирных кислот/свободные жирные кислоты
СКВ	— системная красная волчанка
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СН	— сердечная недостаточность
СНС	— симпатическая нервная система
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ	— С-реактивный белок
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ССС	— сердечно-сосудистая система
СССУ	— синдром слабости синусного узла
ТАП	— тканевый активатор плазминогена
ТГ	— триглицериды
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТЖ	— трепетание желудочков
ТКА	— тромбоз коронарных артерий
ТП	— трепетание предсердий
ТТГ	— тест на толерантность к глюкозе
ТФР- β	— трансформирующий β -фактор роста
ТЭ	— тромбоэмболия
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ	— ультразвуковая доплерография
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УЛП	— ушко левого предсердия
УП	— узелковый периартериит (полиартериит)
ФВ	— фракция выброса
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ФК	— функциональный класс
ФП	— фибрилляция предсердий
ФР	— фактор (-ы) риска
ХВН	— хроническая венозная недостаточность
ХМ	— хиломикроны
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	— центральное венозное давление
цГМФ	— циклический гуанилмонофосфат
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЧКВ	— чрескожные коронарные вмешательства (вмешательства на коронарных артериях)

ЧПЭС

— чреспищеводная электростимуляция
предсердий

ЧПЭхоКГ

— чреспищеводная эхокардиография

ЧСС

— частота сердечных сокращений

ЩФ

— щелочная фосфатаза

ЭКГ

— электрокардиограмма/электрокардиография

ЭКС

— электрокардиостимулятор/
электрокардиостимуляция

ЭРП

— эффективный рефрактерный период

ЭС

— экстрасистола

ЭФИ

— электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ

— эхокардиография (ультразвуковое
исследование сердца)

апо

— аполипопротеид (-ы)

в/в

— внутривенно

в/м

— внутримышечно

в т.ч.

— в том числе

мес

— месяц

нед

— неделя

п/к

— подкожно

п/о

— перорально

п/я

— под язык

р/сут

— раз в сутки

ст.

— степень

табл.

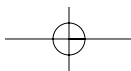
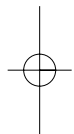
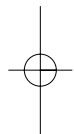
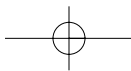
— таблица, таблетка

т.к.

— так как

ч

— час



РАЗДЕЛ I

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бета-адреноблокаторы

Антагонисты кальция
(блокаторы кальциевых каналов)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего
фермента

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Антигипертензивные средства
центрального действия

Вазодилататоры прямого действия
(миотропные)

Альфа-адреноблокаторы

Ганглиоблокаторы

Диуретики

Нитраты

Сердечные гликозиды

Адреномиметики

Антиаритмические средства

Средства, влияющие на свертывание крови
и функцию тромбоцитов

Гиполипидемические средства

Нестероидные противовоспалительные
средства

Наркотические анальгетики

Флеботонизирующие средства

Глава 1. Бета-адреноблокаторы

Указатель описаний ЛС

Атенолол	599
Ацебутолол**	
Бетаксолол	611
Бетак	610
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Карведилол	678
Акридилол	584
Лабеталол**	
Метопролол	706
Метокард	704
Надолол	716
Небиволол	720
Небилет	722
Оксспренолол	741
Практолол**	
Пропранолол	762
Соталол	
СотаГЕКСАЛ	777
Тимолол	
Целипролол	821
Эсмолол	846

Блокаторы β -адренергических рецепторов, или β -адреноблокаторы, или β -блокаторы (ББ) — группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. Они используются в клинике с начала 60-х годов, их значимость для медицины оказалась столь высока, что в 1988 г. ученые, принимавшие участие в создании ББ, были награждены Нобелевской премией.

Механизм действия, фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики

Несмотря на общую для всех ББ способность блокировать β -адренорецепторы, у этих препаратов имеются и некоторые различия (табл. 1.1). В первую очередь это так называемая селективность действия ББ на β -адренорецепторы разных типов. Существуют два основных типа β -адренорецепторов — β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Часть ББ действуют в одинаковой степени на β -адренорецепторы обоих типов и называются неселективными (пропранолол и др.). Другие ББ действуют в большей степени на β_1 -адренорецепторы и называются селективными (метопролол, атенолол и др.). Селективность действия ББ может быть выражена в различной степени, почти всегда она уменьшается или даже исчезает с увеличением дозы.

Селективность действия ББ значительно расширяет возможности их применения при сопутствующих заболеваниях и уменьшает риск появления некоторых побочных эффектов. Так, селективные ББ с меньшей вероятностью могут вызывать бронхоспастические явления, поскольку β_2 -адренорецепторы расположены в основном в легких (блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов).

Еще одно свойство, влияющее на эффективность и переносимость ББ, — наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Некоторые ББ способны одновременно оказывать стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему (СНС). Ранее это свойство ББ рассматривалось как полезное, поскольку считалось, что оно позволит уменьшить депрессивное влияние ББ на сердечно-сосудистую систему, а ББ с ВСА прогнозировалось большое будущее. Впоследствии оказалось, что именно выраженность блокады β_1 -адренорецепторов лежит в основе благоприятного влияния ББ на прогноз заболевания, наличие

Таблица 1.1. Основные свойства используемых в клинике β -блокаторов

ЛС	Наличие β_1 -селективности	Наличие ВСА ¹	Наличие сосудорасширяющих свойств	Период полувыведения
Атенолол	Да	Нет	Нет	6—9 ч
Ацебутолол	Да	Да	Нет	3—4 ч
Бетаксолол	Да	Нет	Нет	16—22 ч
Бисопролол	Да	Нет	Нет	7—15 ч
Карведилол	Нет	Нет	Да	6 ч
Лабетолол	Нет	Нет	Да	6—8 ч
Метопролол	Да	Нет	Нет	3—7 ч
Надолол	Нет	Нет	Нет	10—24 ч
Небиволол	Да	Нет	Да	10 ч
Окспренолол	Нет	Да	Нет	1—4 ч
Пиндолол	Нет	Да	Нет	2—4 ч
Проксодолол	Н.д. ²	Нет	Да	Н.д.
Пропранолол	Нет	Нет	Нет	2—5 ч
Соталол	Нет	Да	Нет	7—15 ч
Талинолол	Да	Да	Нет	6 ч
Тимолол	Нет	Нет	Нет	2—4 ч
Эсмолол	Да	Нет	Нет	9 мин

¹ ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность.

² Н.д. — нет данных.

же ВСА препятствует этому действию. Результаты клинических исследований подтвердили, что ББ с ВСА намного менее эффективны, чем ББ без ВСА, и в настоящее время ББ с ВСА используются редко.

Некоторые ББ обладают дополнительным свойством оказывать сосудорасширяющее действие. В большинстве случаев это достигается за счет наличия у них α_1 -адреноблокирующей активности (лабеталол и карведилол). Невиволол же оказывает сосудорасширяющее действие за счет способности образовывать оксид азота (NO).

В зависимости от растворимости в жирах ББ подразделяют на липофильные (метопролол, пропранолол, окспренолол, ацебутолол, бисопролол, карведилол) и гидрофильные (тимолол, соталол, атенолол). Ранее проводились параллели меж-

ду этими свойствами ББ и их эффективностью и способностью оказывать побочное действие, в первую очередь на центральную нервную систему. Однако результаты недавно проведенных исследований, в частности метаанализ данных наблюдения за 35 000 больных, получавших ББ после инфаркта миокарда, не подтвердили никакой зависимости между способностью того или иного ББ растворяться в жирах и оказывать побочные действия.

ББ различаются также по способности метаболизироваться в печени: для части из них характерен так называемый эффект первого прохождения, другие не метаболизируются в печени и выводятся из организма почками в неизменном виде. Однако эти свойства ББ не влияют на частоту их использования в клинике.

ББ различаются между собой по продолжительности действия, о котором можно косвенно судить по периоду полувыведения (ни в коем случае нельзя считать период полувыведения равным длительности действия препарата!). Ряд ББ дают столь длительный эффект, что их можно принимать 1 раз в день (надолол, бисопролол, бетаксолол). Для некоторых ББ (в первую очередь для метопролола) созданы специальные лекарственные формы, позволяющие существенно продлить их действие и обеспечить более равномерный эффект. Наиболее коротко действующим ББ является эсмолол. Его антиангинальный и антигипертензивный эффекты продолжаются всего 10—20 мин после прекращения инфузии.

Место в терапии

ББ оказывают выраженное антиангинальное действие, и поэтому с начала 60-х годов XX века их используют для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стенокардией напряжения. Применение ББ позволяет уменьшать количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, улучшать переносимость физической нагрузки и снижать выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное действие ББ в целом сопоставимо с таковым нитратов и антагонистов кальция. Вместе с этими группами препаратов ББ входят в группу основных антиангинальных средств.

Антиангинальное действие ББ объясняют в первую очередь их способностью уменьшать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и снижать сократимость миокарда, за счет чего уменьшаются работа сердца и потребность миокарда в кислороде.

Способность ББ снижать систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) позволяет эффективно использовать эти препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ). Несмотря на то что в настоящее время существуют несколько групп гипотензивных препаратов, включая более новые — антагонисты кальция,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др., ББ (наряду с диуретиками) продолжают рассматриваться как препараты первого ряда при лечении больных АГ.

ББ оказывают также антиаритмическое действие и используются для лечения различных видов нарушений ритма (ББ составляют отдельный — II класс — антиаритмических препаратов) как желудочкового, так и наджелудочкового происхождения. Ранее благоприятное действие ББ у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), связывали именно с антиаритмическим эффектом этих препаратов. Однако впоследствии стало ясно, что благоприятное действие ББ не исчерпывается их влиянием на желудочковую экстрасистолию (одновременно стало понятно, что не желудочковая экстрасистолия является предвестником внезапной смерти). Характерно, что ББ (в первую очередь соталол), обладающие дополнительными антиаритмическими свойствами, в настоящее время практически не используют у больных, перенесших ИМ. ББ с успехом назначают также для нормализации ЧСС у больных с фибрилляцией предсердий, и при этом ББ не уступают по эффективности сердечным гликозидам.

В последнее время ББ стали с успехом использовать для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (СН). Присоединение ББ к стандартной терапии ингибиторами АПФ и диуретиками не только вполне безопасно, но и значительно улучшает состояние больных. В ряде исследований было показано, что ББ у таких больных уменьшают выраженность СН и существенно улучшают сократимость миокарда.

Современный подход к оценке результатов лечения больных ЛС (либо методами) базируется на принципах медицины, основанной на доказательствах, и в первую очередь на результатах контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние того или иного лечения на клинические исходы или критерии оценки (так называемые конечные точки), под которыми понимают смертность, частоту развития тяжелых ослож-

нений: ИМ, инсульта и пр. В таких исследованиях получены многочисленные данные об эффективности ББ.

В первую очередь такие данные были получены в отношении больных, перенесших ИМ, т.е. больных, смертность которых особенно высока. Во многих исследованиях было однозначно продемонстрировано, что применение ББ у таких больных приводит к выраженному снижению общей смертности, риска развития повторного ИМ и внезапной смерти. В исследованиях по использованию ББ для вторичной профилактики после перенесенного ИМ использовали различные препараты, но большая часть больных получали пропранолол, метопролол, тимолол, практолол (табл. 1.2). Однако атенолол, достаточно часто назначаемый ББ, в таких исследованиях почти не применялся (доля больных, которые получали атенолол в такого рода исследованиях, составила всего 1,6%).

Дозы ББ, использовавшиеся в таких исследованиях, были достаточно высоки-

ми. Так, в исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial), в которое были включены 3837 больных, перенесших острый ИМ, пропранолол назначали в дозе 60—80 мг 3 р/сут. В этом исследовании применение пропранолола в течение 25 мес привело к снижению общей смертности на 28%. Метопролол в большинстве исследований по вторичной профилактике после перенесенного ИМ назначали в дозе около 200 мг/сут.

Механизм благоприятного действия ББ после перенесенного ИМ объясняется их способностью снижать тонус СНС, что проявляется уменьшением ЧСС. Из этого вытекают основные принципы терапии ББ: на их эффект можно рассчитывать лишь в том случае, если препарат вызывает отчетливое уменьшение ЧСС (см. ниже). Кроме того, ББ, обладающие собственной симпатомиметической активностью (следовательно, в меньшей степени влияющие на ЧСС в покое), оказывают менее выраженное положительное влияние на прогноз при ИБС.

Таблица 1.2. Влияние различных β -блокаторов на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Метаанализ данных о 54 234 больных¹

ББ	Доля больных, %	Относительный риск	95% доверительный интервал
Ацебутолол	2,9	0,49	0,25—0,93
Альпренолол	6,6	0,83	0,59—1,17
Атенолол	1,6	1,02	0,52—1,99
Карведилол	0,3	0,62	0,05—5,61
Метопролол	23,1	0,80	0,66—0,96
Окспренолол	11,8	0,91	0,71—1,17
Пиндолол	3,6	0,96	0,60—1,55
Практолол	13,9	0,80	0,63—1,02
Пропранолол	26,6	0,71	0,59—0,85
Соталол	5,3	0,81	0,54—1,21
Тимолол	13,6	0,59	0,46—0,77
Ксамотерол	0,1	3,45	0,25—188,83

¹ Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730—37.

ББ весьма эффективны и у больных с неосложненным течением ИБС, страдающих стабильной стенокардией напряжения. Так, в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было продемонстрировано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем назначение нифедипина. Длительное наблюдение за этими же больными (в течение 1 года) показало, что бисопролол лучше влияет на прогноз ИБС, чем нифедипин.

Существует достаточно большая база доказательных данных о способности ББ улучшать прогноз жизни больных АГ. Одним из наиболее демонстративных исследований в этом отношении является MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension), в котором применение метопролола в средней дозе 174 мг/сут в течение 2,3—10,8 года приводило к статистически значимому (при сравнении с терапией диуретиками) снижению общей смертности, смертности от ИБС и уменьшению частоты инсультов.

Роль ББ в лечении АГ оказалась столь значительной, что в большинстве национальных рекомендаций по лечению этого заболевания ББ (наряду с диуретиками) рассматривают как препараты первого ряда. Так, в Российских национальных рекомендациях по лечению АГ отмечается, что «в случаях неосложненной АГ предпочтение следует отдавать диуретикам и ББ».

Однако существует и другая точка зрения, согласно которой основное место в лечении АГ должны занимать не ББ, а ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина. В пользу этого мнения приводят обычно результаты недавно завершившегося исследования LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study), в котором длительное лечение лозартаном больных АГ приводило к более выраженному, чем лечение atenololом, снижению смертности.

Относительно недавно было продемонстрировано, что при использовании ББ значительно улучшается прогноз жизни больных с хронической СН. Ранее считалось, что ББ таким больным противопоказаны из-за их способности уменьшать сер-

дечный выброс. Но уже в конце 70-х годов XX века было показано, что добавление ББ к диуретикам и сердечным гликозидам при лечении больных с СН приводит к значительному снижению смертности.

Впоследствии такое действие ББ было продемонстрировано в ряде крупных исследований (в них ББ добавляли к лечению диуретиками и ингибиторами АПФ). В некоторых исследованиях ББ назначали очень тяжело больным. Так, в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) включали больных с фракцией выброса левого желудочка <25%. По данным этого исследования, добавление к терапии метопролола приводило к статистически значимому снижению общей смертности, риска внезапной смерти и смерти вследствие прогрессирования СН. В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было продемонстрировано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой сердечной недостаточностью (3-го или 4-го класса) значительно снижало общую смертность больных (она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо), причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности сердечной недостаточности и ее этиологии.

В исследованиях по лечению хронической СН использовали лишь 4 ББ: метопролол, бисопролол, карведилол и буциндолол (последний в России до сих пор не зарегистрирован). Поэтому на практике у таких больных следует пользоваться лишь тремя первыми препаратами — метопрололом, бисопрололом и карведилолом. Следует отметить также, что дозы ББ, дававшие благоприятный эффект у больных с СН, были достаточно высокими (табл. 1.3).

Влияние ББ на смертность больных с хронической СН оказалось столь выраженным, что теперь эти препараты считают обязательными для лечения таких больных, если нет противопоказаний. В настоящее время высказывается точка зрения, что ББ при СН можно назначать и до того, как начата терапия ингибиторами АПФ. Правильность такого суждения

Таблица 1.3. Суточные дозы β-блокаторов, используемых при СН

ЛС	Дозы, мг	
	Начальная	Целевая
Бисопролол	1,25	10
Карведилол	3,125	50 (100)
Метопролол	12,5	200

станет очевидной лишь после получения результатов крупных контролируемых исследований.

Назначение ББ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце или сосудах. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального инфаркта миокарда у тех больных, у которых имелся высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Практикующему врачу, принявшему решение назначить больному ББ, важно правильно выбрать конкретный препарат. В настоящее время имеется большое число ББ (и еще большее количество их генерических лекарственных форм). При выборе препарата из группы ББ часто приходится сталкиваться с двумя крайностями. Первая: врачи часто упорно отдают предпочтение явно устаревшим ББ, например пропранололу — безусловно эффективному, но значительно уступающему по переносимости и удобству применения современным селективным ББ. Вторая крайность: врачи, поддаваясь рекламе, предпочитают назначать новые ББ, преимущества которых иногда еще не доказаны. Этим новым ББ производящие их фармацевтические компании нередко приписывают какие-то особые свойства, создавая впечатление о наличии значительных преимуществ у этих препаратов перед традиционными ББ.

По данным одного мета-регрессионного анализа, несмотря на то что все ББ в принципе дают одни и те же эффекты (так называемые эффекты класса), в настоящее

время нет оснований полагать, что все эти препараты будут обладать одинаковой способностью улучшать прогноз жизни больных. Поэтому авторы этого метаанализа рекомендуют назначать больным с ИБС и перенесшим ИМ только ББ с доказанным влиянием на основные клинические исходы (табл. 1.2). К таким ББ можно отнести в первую очередь тимолол, пропранолол и метопролол. Поскольку первые два препарата не обладают рядом свойств, весьма желательных при проведении длительного лечения (наличие кардиоселективности, значительная продолжительность эффекта), однозначное преимущество у таких больных остается за метопрололом.

Весьма характерно, что в официальных рекомендациях Американской ассоциации кардиологов для клинического использования рекомендуются лишь 10 ББ, среди которых нет таких относительно новых ББ, как целипролол и небиволол, широко рекламируемых и назначаемых в России.

ББ могут проявить свое благоприятное влияние на прогноз заболевания лишь в том случае, если они вызывают отчетливую блокаду β-адренорецепторов. О наличии последней в клинике можно судить по степени уменьшения ЧСС. Показано, что при лечении ББ оптимальной является ЧСС 55—60/мин. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения отмечается, что у больных с тяжелой стенокардией при применении ББ можно добиваться ЧСС и менее 50/мин, при условии, что «такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и что при этом не развивается блокада».

Давно замечено, что доза ББ, вызывающая отчетливую блокаду β-адренорецепторов, может существенно различаться у разных больных. Поэтому следует лечить больных не фиксированными дозами ББ, а теми дозами, которые вызывают у них отчетливый эффект блокады β-адренорецепторов. R. Gorlin еще в 1976 г. писал, что «необходимо во всех случаях искать эффективную дозу ББ, и реальным путем для этого служит наблюдение

за степенью уменьшения пульса в покое после применения ББ». Подбирая дозу ББ конкретному больному, следует помнить о средних дозах ББ, которые использовались в крупных клинических испытаниях (например, бисопролол в большинстве клинических испытаний назначали в средней дозе 10 мг, а метопролол в большинстве клинических испытаний назначали в средней дозе 200 мг/сут).

У больных без СН можно сразу назначать ББ в тех дозах, которые в среднем эффективны у большинства больных, а затем в зависимости от реакции на эту дозу повышать или уменьшать ее. При СН во всех случаях начинать лечение ББ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно увеличивать дозу. Целевой при этом должна служить такая доза ББ, эффективность которой была доказана в крупных рандомизированных исследованиях. Например, лечение бисопрололом следует начинать с разовой дозы 1,25 мг, целевая доза — 5—10 мг. Метопрололом рекомендуют начинать с разовой дозы 5 мг, затем в отсутствие побочных реакций ее увеличивают до 100—150 мг/сут. Аналогично начальная разовая доза карведилола составляет 3,125 мг, а целевая — 25—50 мг/сут (табл. 1.3).

Побочные эффекты

ББ нередко дают побочные эффекты. Однако данные литературы по поводу того, какие именно побочные эффекты характерны для ББ и как часто они встречаются, противоречивы. Причиной тому иногда служат данные исследований, методический уровень которых недостаточен для суждения о специфичности и частоте возникновения тех или иных побочных эффектов.

Об истинной частоте таких побочных действий ББ, как **нарушение половой функции, усталость, депрессия**, дает представление выполненный недавно метаанализ. В него включили данные 15 крупных исследований, которые отвечали строгим методическим требованиям

и в которых участвовали в общей сложности более 35 000 больных. Оказалось, что применение ББ статистически значимо не влияло на ежегодный риск появления симптомов депрессии. ББ вызывали незначительное, но статистически значимое увеличение риска появления усталости. Аналогично ББ вызывали не большое, но статистически значимое увеличение частоты возникновения нарушения половой потенции. В этом же исследовании было показано, что применение селективных ББ значительно реже сопровождается побочными эффектами по сравнению с неселективными ББ.

В последнее время появились данные о том, что побочные действия ББ чаще регистрируются у курильщиков (независимо от того, имеются или нет у них признаки хронического бронхита). Было показано (на примере бисопролола), что селективные ББ существенно лучше переносятся курильщиками, чем неселективные ББ.

Нежелательным действием ББ является развитие синдрома отмены. Наличие синдрома отмены было достаточно убедительно продемонстрировано у пропранолола. Резкое прекращение приема этого препарата вызывало у ряда больных ИБС обострение симптомов заболевания: учащение приступов стенокардии, появление аритмий, иногда развитие ИМ и даже внезапную смерть. Частота возникновения этого синдрома по-разному оценивается разными исследователями. Некоторые считают, что он появляется почти у 50% больных ИБС, другие оценивают вероятность его развития не более чем у 5% больных. Селективные ББ у больных стабильной стенокардией дают синдром отмены значительно меньшей выраженности, чем неселективные ББ. Так, было показано, что резкое прекращение приема атенолола обычно вызывает лишь незначительное ухудшение состояния больных, не провоцирует появления аритмий и существенно не влияет на содержание катехоламинов в крови. В связи с этим считается возможным у больных со стабильно протекающей ИБС при необходимости отмены селективных ББ прекра-

щать их прием сразу, не прибегая к постепенному снижению дозы. Однако, по-видимому, более разумно во всех случаях, когда это возможно, отменять даже селективные ББ постепенно, уменьшая дозу в течение 2—3 дней.

У больных с хронической СН резкая отмена ББ может привести к самым неблагоприятным последствиям.

Противопоказания и предостережения

Спектр противопоказаний к назначению ББ сужался по мере того, как накапливался опыт их клинического применения и создавались новые препараты этого класса. Выше упоминалось о том, что селективные ББ нередко можно назначать в тех случаях, когда противопоказан или нежелателен прием неселективных ББ: при обструктивных заболеваниях легких, нарушениях периферического кровообращения.

Абсолютными противопоказаниями к назначению любых ББ считают **выраженную синусовую брадикардию** (ЧСС в покое менее 50/мин), **высокую степень атриовентрикулярной блокады** (II и выше), **синдром слабости синусового узла** (СССУ). Крайне нежелательно назначать ББ больным бронхиальной астмой, хотя некоторые авторы рассматривают данное заболевание лишь как относительное противопоказание к использованию ББ.

С осторожностью следует назначать ББ больным с **обструктивными заболеваниями легких**, а также больным с **нарушениями периферического кровообращения**; в этих случаях безусловное преимущество следует отдавать высокоселективным ББ. ББ не следует назначать также при **нестабильной хронической СН**. Однако после ее коррекции прием ББ, напротив, показан (см. выше).

Ранее считалось, что применение ББ нежелательно при сахарном диабете (СД), но после проведения исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) стало очевидным, что ББ как гипотензивные препараты при СД 2-го типа

не только совершенно безопасны, но и не уступают по уменьшению частоты развития макрососудистых осложнений обычно назначаемым в этих случаях ингибиторам АПФ¹. Осторожность следует соблюдать лишь при назначении ББ больным СД 1-го типа, в первую очередь потому, что они могут нарушить чувствительность больного к гипогликемии.

Если есть прямые показания к назначению ББ (например, у больного, перенесшего ИМ), а их прием невозможен (например, из-за наличия выраженной бронхиальной обструкции), то вместо ББ назначают недигидропиридиновые антагонисты кальция — верапамил или дилтиазем. Механизм действия этих препаратов сходен с механизмом действия ББ, поэтому их называют антагонистами кальция, уменьшающими ЧСС. Верапамил и дилтиазем в отличие от ББ не влияют на тонус бронхов и периферических сосудов. Однако при наличии СССУ и выраженной атриовентрикулярной блокады прием верапамила и дилтиазема также противопоказан.

Взаимодействие и комбинированная терапия

ББ совместимы с большинством ЛС, используемых в кардиологии. У больных со стенокардией ББ хорошо сочетаются с нитратами и нивелируют их способность увеличивать ЧСС. Оправдано сочетание ББ и дигидропиридиновых антагонистов кальция, так как при этом, во-первых, наблюдается взаимное усиление эффекта, а во-вторых, ослабляются побочные эффекты каждого из препаратов. Одновременное использование ББ и недигидропиридиновых антагонистов кальция, как правило, нежелательно (хотя в принципе и возможно), поскольку при таком сочетании наблюдается взаимное усиление побочных эффектов (в частности, усиливается отрицательное инотропное действие).

¹ В то же время нет данных о том, что ББ, как и ингибиторы АПФ, оказывают защитное влияние на почки у этих больных. (Примеч. научного ред.)

ББ хорошо сочетаются с диуретиками любого механизма действия, эта комбинация эффективна при лечении АГ. **В настоящее время регистрируется первая низкодозовая комбинация ББ с диуретиком (бисопролол + гидрохлоротиазид).** Существует мнение о том, что одновременное использование ББ и ингибиторов АПФ нежелательно, однако оно не подкреплено реальными фактами; напротив, в ряде исследований такие комбинации использовались.

Литература

1. Горлин Р. Болезни коронарных артерий. М.: Медицина, 1980; 259—277.
2. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П. и др. Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении бета-блокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения. Российский кардиологический ж-л, 2004; 2: 41—44.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2001; 7, приложение: 1—16.
4. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159—168.
5. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. JAMA 1982; 247: 1707—1714.
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9—13.
7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995—1003.
8. Eichhorn E.J. β -Blocker withdrawal: The song of Orpheus. Am. Heart J. 1999; 138: 387—389.
9. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730—1737.
10. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. β -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351—357.
11. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001—2007.
12. Poldermans D., Boersma E., Bax J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1789—1794.
13. Shand D.G., Wood M.B. Editorial: propranolol withdrawal syndrome — why? Circulation 1978; 58: 202—203.
14. Tuomilehto J., Wikstrand J., Olsson G. et al. Decreased coronary heart disease in hypertensive smokers. Mortality results from the MAPHY study. Hypertension 1989; 13: 773—1780.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713—720.
16. Von Arnim T. for the TIBBS Investigators. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. J. Amer. Coll. Cardiol. 1996; 28: 20—24.
17. Walker P.R., Marshall A.J., Farr S. et al. Abrupt withdrawal of atenolol in patients with severe angina. Br. Heart J. 1985; 53: 276—282.

Глава 10. Нитраты

Указатель описаний ЛС

Изосорбида динитрат	656
Изосорбида мононитрат	658
Молсидомин	711
Нитроглицерин	730
Нитрокор спрей	733
Тринитролонг	793

Нитраты, или нитровазодилаторы (НВД), — группа ЛС, обладающих вазодилатирующими свойствами и различающихся между собой по химической структуре. Их объединяет механизм действия: в результате сложных химических превращений все НВД превращаются в оксид азота — вещество, являющееся аналогом так называемого зависимого от эндотелия релаксирующего фактора. NO активирует гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозинмонофосфат, который и обладает способностью расслаблять гладкомышечные клетки сосудов.

Классификация

К НВД относятся органические нитраты, а также сиднонимин. Из органических нитратов в настоящее время в клинике используют три ЛС: нитроглицерин (НГ), изосорбида динитрат (ИД) и изосорбида мононитрат (ИМН), являющийся естественным метаболитом ИД. Из сиднонимин в клинике используется молсидомин.

НГ применяют в клинике более 100 лет. ИД используется с начала 50-х годов, ИМН — с середины 80-х годов XX века. Если эффективность НГ, принимаемого под язык, никогда не подвергалась сомнениям, то эффективность нитратов, принимаемых внутрь, в 70-е годы XX века некоторыми авторами вообще отрицалась. Поводом для этого послужили полученные в опытах на крысах данные, что после приема внутрь и всасывания в желудке органические нитраты почти полностью разрушаются ферментом глутатион-S-редуктазой при первом же прохождении через печень.

В ряде клинических исследований, проведенных в середине 70-х годов XX века, также не удалось продемонстрировать клинического эффекта нитратов пролонгированного действия (в первую очередь ИД, а также препаратов НГ для приема внутрь). Все это дало повод некоторым авторам рекомендовать клиницистам вообще отказаться от применения внутрь нитратов пролонгированного действия.

Однако дальнейшие исследования и просто клинический опыт показали, что сомнения в эффективности нитратов, принимаемых внутрь, были необоснованными. В многочисленных исследованиях, проведенных в конце 70-х и 80-х годах, было убедительно продемонстрировано, что после приема внутрь ИД и НГ в крови

создаются достаточные концентрации этих ЛС и одновременно регистрируется отчетливый фармакологический эффект. На первый план выдвинулась другая проблема — развития толерантности (привыкания) к нитратам при их регулярном применении (см. ниже).

Механизм действия и фармакологические эффекты

При применении всех НВД в организме образуется NO, который и определяет фармакологическую активность этих ЛС. Поэтому с фармакологической точки зрения механизм действия всех НВД одинаков и нет никаких оснований предполагать, что у больного может быть эффективен один ЛС из группы НВД и неэффективен другой. Однако клинические исследования показывают, что между различными препаратами из группы НВД могут наблюдаться весьма значительные различия в эффективности. Это является следствием ряда причин.

Во-первых, биодоступность (т.е. полнота попадания ЛС в системный кровоток) различных препаратов НВД и различных лекарственных форм значительно различаются.

Во-вторых, эффект НВД зависит не только (и, может быть, не столько) от концентрации ЛС в крови, сколько от скорости ее изменения. Так, лекарственные формы НВД, дающие резкий подъем концентрации ЛС в крови (например, таблетки НГ для приема под язык и аэрозоли) по выраженности эффекта существенно превосходят лекарственные формы, обеспечивающие постепенное повышение концентрации препарата в крови (классический пример — так называемые трансдермальные лекарственные формы нитратов).

В-третьих, механизм образования NO при применении различных НВД различен. Так, для образования NO при использовании ИД, ИМН и НГ требуется наличие сульфгидрильных групп (SH-групп). При регулярном приеме нитратов запасы SH-групп истощаются, вследствие чего фармакологическое действие может ос-

лабевать. Это является одним (но далеко не единственным) из механизмов развития толерантности к нитратам. Для образования NO при применении молсидомина наличие SH-групп не требуется, поэтому развитие толерантности к этому ЛС может быть выражено не столь сильно, как к органическим нитратам.

Механизм действия НВД заключается в расширении сосудов (в первую очередь сосудов венозного русла). Это приводит к депонированию крови в венах и снижению так называемой преднагрузки на сердце. Последнее приводит к уменьшению конечного диастолического давления в левом желудочке и снижению потребности миокарда в кислороде. Именно этим объясняется наличие у НВД антиишемического и антиангинального действия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Определенную роль в этом действии играет и прямое расширяющее действие НВД на коронарные артерии. Сосудорасширяющее действие НВД объясняет их эффективность у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Место в терапии

Нитраты используют для лечения практически всех форм ИБС. Наличие выраженной антиангинальной и антиишемической активности позволяет с успехом использовать эти ЛС для профилактики и купирования ангиальных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения. При их приеме значительно увеличивается переносимость физической нагрузки, уменьшается количество приступов стенокардии.

В целом антиангинальная эффективность нитратов при стабильной стенокардии напряжения сопоставима с эффективностью антиангинальных ЛС других групп (антагонистов кальция, β -блокаторов). Однако следует отметить, что клиническая эффективность нитратов при стенокардии напряжения в значительной степени зависит от того, какой ЛС, в какой дозе и лекарственной форме используется, а также от схемы его применения.

Нитраты как антиангинальные ЛС используют также для лечения нестабильной стенокардии, вазоспастической стенокардии. В виде внутривенных лекарственных форм нитраты обычно назначают при остром инфаркте миокарда (ИМ), однако их влияния на прогноз этого заболевания доказать не удалось (см. ниже).

Ранее нитраты широко использовали для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, однако в последнее время они были практически полностью вытеснены ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Лекарственные формы и их сравнительная характеристика

Нитраты легко проникают через все слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому они доступны в нескольких лекарственных формах. Выделяют следующие лекарственные формы:

- Всасывающиеся через слизистую оболочку рта. К ним относятся таблетки НГ для приема под язык и так называемые буккальные (т.е. предназначенные для аппликации на слизистую оболочку щеки или десны) лекарственные формы НГ и ИД, аэрозоли НГ и ИД. Главное достоинство аэрозолей этих ЛС — способность оказывать быстрое и надежное действие. Аэрозоли способны оказывать столь же быстрое действие, как и сублингвальные таблетки НГ (действие начинается в течение 60—90 с), но значительно более удобны в применении.
- Для приема внутрь. Это различные таблетки и капсулы ИД, ИМН и НГ. Таблетки могут быть обычными либо специальными, сделанными таким обра-

зом, чтобы продлить действие ЛС.

- Для накожного применения. Мази НГ и специальные наклейки (пластыри) НГ для аппликации на кожу. Такие пластыри рассчитаны на действие в течение 24 ч.
- Для внутривенного введения. Ампулы с раствором НГ и ИД.

Нитраты можно подразделить также по продолжительности действия (табл. 10.1).

Эффективные дозы нитратов

Для нитратов, как и для других антиангинальных ЛС, характерна значительная индивидуальная вариабельность эффективных доз. Так, для обычных таблеток ИД — препарата нитросорбид — эффективная разовая доза составляет от 5 до 100 мг (у большинства больных она составляет от 10 до 20 мг). Из этого следует, что лечение нитратами должно быть строго индивидуализированным.

Нитраты при инфаркте миокарда

Положительного влияния нитратов на прогноз жизни больных с острым ИМ или недавно перенесших ИМ, продемонстрировать не удалось. В исследованиях ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) не было выявлено статистически значимого влияния нитратов на смертность и частоту развития осложнений у больных после острого ИМ. В связи с этим в последнем варианте рекомендаций Европейского общества кардиологов внутривенное введение нитроглицерина не рекомендуется для обычного использования у всех больных острым ИМ. Вместе

Таблица 10.1. Классификация нитратов по продолжительности действия

Группа ЛС	Продолжительность действия, ч	ЛС
ЛС короткого действия	Менее 1 ч	Сублингвальные таблетки НГ и ИД, аэрозоли НГ и ИД, буккальные таблетки НГ
ЛС умеренно пролонгированного действия	От 1 ч до 6 ч	Обычные таблетки НГ, ИД и ИМН для приема внутрь
ЛС значительно пролонгированного действия	От 6 до 24 ч	Специальные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные лекарственные формы НГ

с тем в этих же рекомендациях отмечается, что нитраты остаются ЛС первого ряда для лечения таких больных, если у них есть приступы стенокардии.

Отсутствие ишемии миокарда и приступов стенокардии как ее проявления делает применение нитратов бесполезным, так как не доказано, что нитраты способны влиять на собственно течение ИБС. По этой же причине бесполезно назначать нитраты больным с подозрением на ИБС или с факторами риска развития ИБС (что, к сожалению нередко встречается в практической деятельности).

Развитие привыкания, или толерантности, к нитратам

Под привыканием, или толерантностью, понимают ослабление эффекта ЛС при регулярном его применении. То, что эффект нитратов может со временем уменьшаться, было известно еще в конце XIX века, когда нитраты только начали применять в клинике. Однако длительное время высказывались сомнения, имеет ли развитие привыкания к нитратам клиническую значимость. В настоящее время стало очевидным, что при регулярной терапии нитратами в ряде случаев их клиническое действие может ослабевать, а иногда и исчезать.

Степень развития привыкания к нитратам в значительной мере варьирует у разных больных. Так, при регулярном приеме обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбида) по 10—20 мг 4 р/сут в течение 1 мес полная потеря эффекта наступает у 10—15% больных со стабильной стенокардией напряжения (развитие полного привыкания). У 60—70% больных эффект ЛС существенно уменьшается, но остается клинически значимым (развитие частичного привыкания). У 10—15% больных эффект препарата остается неизменным (отсутствие привыкания).

В среднем привыкание к нитратам тем более выражено, чем более длительно и постоянно поддерживается концентрация ЛС в крови. Поэтому при применении трансдермальных лекарственных форм нитратов, поддерживающих равномерные концентрации ЛС в течение всех су-

ток, очень быстро может наступить развитие привыкания. Такая же ситуация наблюдается при попытке добиться постоянного эффекта нитрата в течение всех суток при приеме лекарственных форм нитратов короткого действия или умеренно пролонгированного действия несколько раз в день.

Привыкание к нитратам иногда может развиваться очень быстро — в течение нескольких дней или даже часов. Это наблюдается в тех случаях, когда длительно поддерживается равномерная концентрация ЛС. Например, нередко при внутривенном введении нитратов в блоках интенсивной терапии первые признаки ослабления эффекта появляются уже через 10—12 ч после начала введения.

Привыкание к нитратам — более или менее обратимое явление. Если к нитрату развилось привыкание, то после отмены ЛС чувствительность к нему обычно восстанавливается в течение нескольких дней.

Если концентрация нитрата в крови в течение суток колеблется и создается период, в течение которого нитрат в организме отсутствует или присутствует в очень небольшой концентрации (этот период называется периодом, свободным от действия нитрата), то в течение этого периода чувствительность к нитрату успевает восстановиться, и привыкание не развивается или развивается в небольшой степени. Показано, что если в течение суток период, свободный от действия нитрата, составляет 6—8 ч, то риск развития привыкания относительно невелик. На этой закономерности основан принцип предупреждения развития привыкания к нитратам — метод их прерывистого применения (см. ниже).

Тактика врача при развитии привыкания

Если врач констатирует ослабление эффекта нитрата при его регулярном применении, то он должен в первую очередь исключить связь этого явления с ухудшением течения основного заболевания. Хорошо известно, например, что при появлении нестабильной стенокардии для купирова-

ния приступа ангинозных болей больному может потребоваться несколько таблеток нитроглицерина, а не одна, как раньше, когда стенокардия была стабильной.

Если врач убеждается, что действие нитрата ослабилось не вследствие прогрессирования заболевания, то он может констатировать развитие привыкания к ЛС.

Для восстановления эффективности лечения можно прибегнуть к следующим действиям:

- Увеличить дозу ЛС. Как правило, повышение дозы нитрата способствует восстановлению эффекта. Однако нередко это приводит к развитию привыкания и к вынужденному увеличению дозы ЛС через некоторое время.
- Назначить в дополнение к нитрату другой препарат, обладающий способностью потенцировать действие нитратов. Этого можно добиться с помощью назначения так называемых доноров SH-групп (простейшим представителем которых является метионин) или ингибиторов АПФ — каптоприла, эналаприла и др.
- Отменить нитрат и назначить вместо него антиангинальное ЛС с другим механизмом действия (не из группы НВД). Отменять нитрат следует постепенно (в течение 2—3 дней, чтобы не вызвать появления синдрома отмены (см. ниже). Необходимо иметь в виду, что назначение одного нитрата вместо другого (например препарата ИД или ИМН вместо препарата НГ) не может решить проблему, поскольку привыкание развивается ко всем ЛС этой группы. После нескольких дней отмены чувствительность к нитратам обычно восстанавливается, их можно назначать вновь, но уже таким образом, чтобы свести риск развития привыкания к минимуму (см. ниже).

Способы предупреждения развития привыкания

Единственным надежным способом профилактики развития привыкания к нитратам является их прерывистое назначение, т.е. назначение таким образом, чтобы ЛС не действовал постоянно. Существуют следующие способы прерывистого назначения нитратов:

- Применение ЛС эпизодически, только в тех случаях, когда у больного имеется потребность в них. Для больных стабильной стенокардией напряжения такой способ предполагает применение ЛС непосредственно перед ситуациями, способными вызвать появление приступа, в частности перед предполагаемыми физическими нагрузками. Данный способ приема нитратов называется спорадическим. Он удобен и эффективен лишь для больных с относительно нетяжелым течением стенокардии (I или II функционального класса — ФК). Для спорадического приема нитратов весьма удобны ЛС, дающие быстрый, выраженный и короткий эффект, например сублингвальные или буккальные лекарственные формы. Очень удобны для этих целей аэрозоли НГ и ИД.
- Назначение нитратов таким образом, чтобы создать эффект в дневное время (т.е. когда у больных стабильной стенокардией напряжения имеется потребность в ЛС) и не создавать эффект в ночное время (когда потребность в препарате у больных стабильной стенокардией напряжения отсутствует). Для этого можно назначать следующие лекарственные формы нитратов:
 - таблетки ИД, ИМН, НГ умеренно пролонгированного действия. Их назначают 2 или 3 р/сут (утром, днем и вечером) и не назначают на ночь;
 - таблетки ИД или ИМН значительно пролонгированного действия. Их назначают 1 р/сут в утреннее время. Данный способ очень удобен для больного, он позволяет добиться достаточно равномерного эффекта в дневное время. Очень важно, что при таком способе приема нитратов не развивается синдром рикошета (см. ниже);
 - кожные лекарственные формы нитроглицерина. Препарат апплицируют утром и снимают с кожи на ночь. Такой способ сопряжен с риском появления синдрома рикошета в ночное время (см. ниже).

Известно, что прием некоторых ЛС вместе с нитратами может способствовать

предотвращению развития привыкания. Таким действием могут обладать ингибиторы АПФ, доноры SH-групп. Известно также, что регулярное применение диуретиков вместе с нитратами способно уменьшить выраженность развития привыкания к последним.

Развитие синдрома отмены и синдрома рикошета

О существовании синдрома отмены нитратов известно очень давно. Однако длительное время велись споры о том, имеет ли синдром отмены нитратов клиническое значение. В настоящее время очевидно, что резкое прекращение терапии нитратами может вызывать ухудшение самочувствия больного: учащение приступов стенокардии напряжения, появление приступов стенокардии покоя (в том числе у больных, у которых приступов стенокардии в покое раньше никогда не было), резкое снижение переносимости физической нагрузки. В очень редких случаях внезапная отмена терапии нитратами может вызвать и более тяжелые осложнения, вплоть до развития острого ИМ.

Появление синдрома отмены нитратов возможно и при резком прекращении неэффективной терапии, например, когда к ЛС развивается привыкание. Нередко врачи, видя отсутствие или уменьшение эффекта ЛС, принимают решение отменить терапию. Развитие синдрома отмены в таких случаях может быть совершенно неожиданным.

Синдром отмены нитратов может развиваться не только на фоне полной отмены терапии, но и в кратковременные периоды отсутствия препарата в организме, в частности, на фоне прерывистой терапии нитратами. Такой синдром кратковременной отмены нитратов носит название «синдром отрицательного последдействия», или «синдром рикошета».

Появление синдрома рикошета возможно даже после однократного применения некоторых нитратов, в первую очередь тех, действие которых заканчивается очень быстро вследствие быстрого снижения их концентрация в крови. В таком

случае наступает как бы отрицательное последствие ЛС. Оно может проявляться ухудшением самочувствия больного, иногда появлением ишемии миокарда. Описано развитие синдрома рикошета через 5—6 ч после однократного приема препаратов НГ внутрь.

Возникновение синдрома отмены может наблюдаться также в ночное время, после того, как больной снял с кожи на ночь наклейку НГ в тех случаях, когда рекомендуется прерывистый прием этого ЛС для предотвращения развития привыкания к нему.

Очень важно, что синдром рикошета не развивается после использования препаратов ИД и ИМН умеренно пролонгированного и значительно пролонгированного действия. Это объясняется тем, что концентрация ЛС при их применении снижается достаточно медленно. Поэтому эти ЛС можно принимать прерывисто.

Оценка эффективности в клинике

При назначении нитратов больным стабильной стенокардией напряжения у них улучшается переносимость физической нагрузки, уменьшается количество приступов стенокардии, снижается потребность в применении НГ для купирования приступов стенокардии. Объективизировать действие нитратов (как и других антиангинальных ЛС) лучше всего с помощью пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре. Такая проба, проведенная на фоне действия эффективной дозы нитратов, выявляет увеличение продолжительности нагрузки и объема выполненной работы при ней, а также уменьшение признаков ишемии миокарда.

Для практикующих врачей, которые, как правило, не имеют возможности оценить эффективность лечения антиангинальными ЛС с помощью проб с нагрузкой, можно рекомендовать косвенный метод оценки. Показано, что эффективные дозы нитратов в среднем вызывают снижение систолического АД (САД) в состоянии покоя на 15—25 мм рт. ст. Если САД

снижается в меньшей степени, то действие препарата, как правило, недостаточное, если в большей степени, то возрастает риск появления побочных эффектов. Врач, измерив САД до приема ЛС, должен повторить эту же процедуру во время предполагаемого максимума его действия (после применения лекарственных форм пролонгированного действия он наступает обычно через 2—3 ч) и оценить выраженность эффекта.

Основные принципы терапии нитратами

Главный принцип лечения нитратами — обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и в максимальной степени снизить риск развития побочных эффектов. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. Главный способ предотвращения развития привыкания к нитратам — их прерывистое применение. Известно, что если период, свободный от действия нитрата, составляет 6—8 ч, то риск развития привыкания относительно невелик (см. «Развитие привыкания, или толерантности, к нитратам»). Поэтому основной принцип терапии нитратами — назначать их только в том случае, когда в этом есть клиническая необходимость и не назначать их в остальное время.

Реализовать в клинике названный выше принцип терапии нитратами можно только одним способом — дифференцированным их назначением — в зависимости от тяжести ИБС, особенностей ее течения, а также особенностей образа жизни больного. Для правильного назначения терапии нитратами необходимо четко знать диагноз больного, документировать наличие ишемии миокарда и стенокардии как ее проявления, установить особенности ее возникновения. Тяжесть стабильной стенокардии удобнее всего охарактеризовать ее функциональным классом (ФК).

При стенокардии напряжения I ФК, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках нет никакой необходимости в по-

стоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы НГ и ИД, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект.

Больным стенокардией II ФК нитраты также можно назначать перед предполагаемыми физическими нагрузками в виде лекарственных форм короткого действия. Однако, когда такие больные поддерживают достаточно высокий уровень физической активности, то приступы стенокардии возникают у них достаточно часто. В таких случаях целесообразнее назначать ЛС умеренно пролонгированного действия и значительно пролонгированного действия на весь период физической активности. Если же у больного, например, приступы стенокардии возникают только при ходьбе на работу и с работы и не возникают в остальное время, то имеет смысл назначать нитраты умеренно пролонгированного действия за полчаса до выхода из помещения.

При стенокардии напряжения III ФК нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие ЛС в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты значительно пролонгированного действия, дающие эффект длительностью 10—12 ч. Если такое ЛС принять утром, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV ФК приходится назначать постоянный прием нитратов, стремясь обеспечить эффект в течение всех суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты значительно пролонгированного действия 2 р/сут — утром и вечером. Такого же принципа назначения нитратов следует придерживаться у больных с нестабильной стенокардией. Постоянный способ применения нитратов, как отмечалось выше, сопряжен с высоким риском развития привыкания, поэтому задачей врача является своевременное обнаружение этого явления.

Побочные эффекты

Нитраты не токсичны. Теоретически они могут вызывать метгемоглобинемию, однако это действие возможно лишь при применении их в дозах, в десятки раз превышающих терапевтические.

Реальные побочные действия нитратов связаны с их способностью вызывать расширение сосудов. Чаще всего побочные действия проявляются головной болью, иногда достаточно интенсивной. При первом приеме нитратов головная боль появляется у большинства больных, при регулярном приеме она совсем проходит или ее интенсивность значительно уменьшается. Однако у некоторых больных при регулярном приеме нитратов интенсивность головной боли не уменьшается (как правило, у таких больных в анамнезе выявляются травмы головы); в этих случаях от приема нитратов приходится отказываться.

Выраженность головной боли в принципе не зависит от того, какое ЛС из группы нитратов применялось. Однако, по-видимому, есть некоторая зависимость головной боли от применяемой лекарственной формы. Недавно было показано, что выраженность головной боли при применении изосорбида динитрата средней продолжительности действия (нитросорбид), назначаемого 3 р/сут, была существенно больше, чем при назначении изосорбида мононитрата пролонгированного действия (оликард), назначаемого 1 р/сут.

При избыточном сосудорасширяющем эффекте нитраты могут вызывать головокружение, слабость. В редких случаях возникает тошнота. При значительном снижении АД может возникнуть коллапсозное состояние. В последнем случае больного следует в первую очередь уложить, придать ногам приподнятое положение. Эта процедура значительно уменьшает выраженность сосудорасширяющего эффекта нитратов и практически всегда приводит к улучшению состояния. Коллапс в ответ на прием нитратов возникает обычно у больных, ранее их не принимавших, либо в тех случаях, когда у больных был длительный перерыв в приеме нитратов.

Противопоказания и предостережения

Большинство противопоказаний к назначению нитратов являются относительными. Эти ЛС следует с осторожностью назначать людям с пониженным АД, однако у больных со стабильным состоянием гемодинамики четкой границы АД, ниже которой нитраты назначать нельзя, не существует. У больных с нестабильным состоянием гемодинамики, например при ИМ, осложненным кардиогенным шоком, острой левожелудочковой недостаточностью, нитраты следует назначать с большой осторожностью и только под прикрытием ЛС, позволяющих контролировать уровень АД.

Применение нитратов противопоказано при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг.

Применение нитратов может ухудшить состояние больных с выраженным пролабированием митрального клапана и увеличить степень регургитации у них. При обструктивной гипертрофической кардиомиопатии применение нитратов может увеличить степень обструкции и значительно ухудшить состояние больных, поэтому у таких больных использование нитратов нежелательно.

Существовавшее ранее мнение (оно было основано на результатах экспериментов на животных, проведенных в начале XX века) о том, что при приеме нитратов увеличивается внутриглазное давление, не нашло объективного подтверждения. Более того, при открытоугольной форме глаукомы нитраты снижают внутриглазное давление. При закрытоугольной форме глаукомы нитраты не влияют на внутриглазное давление, однако и при этой форме заболевания они не могут считаться противопоказанными.

Взаимодействия и комбинированная терапия

β -Блокаторы. Нитраты очень хорошо комбинируются с β -блокаторами. При использовании такой комбинации часто на-

блюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта. Побочные действия и нитратов, и β -блокаторов при их сочетанном применении, напротив, взаимно ослабляются.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Поскольку нитраты являются сосудорасширяющими средствами, то их комбинация с другими ЛС, также обладающими сосудорасширяющими свойствами, не является обоснованной. Так, не следует комбинировать нитраты с дигидропиридиновыми антагонистами кальция — нифедипином, амлодипином, фелодипином, которые также обладают выраженными сосудорасширяющими свойствами. При совместном назначении нитратов с этими ЛС, во-первых, возникает не усиление, а ослабление их ангинального действия, во-вторых, значительно возрастает риск развития побочных эффектов (в первую очередь тех, которые связаны с избыточным сосудорасширяющим действием: значительного снижения АД, головокружения, обморочного состояния). При сочетанном применении нитратов и дигидропиридиновых антагонистов кальция возможно также появление парадоксального проишемического действия, т.е. провокация приступов стенокардии. Причиной этого могут быть значительное снижение АД и ухудшение вследствие этого перфузии атеросклеротически суженных коронарных артерий, а также увеличение потребности миокарда в кислороде вследствие возникшей тахикардии.

Уменьшающие частоту сердечных сокращений антагонисты кальция. Нитраты хорошо сочетаются с уменьшающими ЧСС антагонистами кальция — верапамилом и дилтиаземом. Как и при сочетанном применении нитратов и β -блокаторов, при комбинации нитратов и уменьшающих ЧСС антагонистов кальция наблюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта, побочные же действия каждого из ЛС могут ослабляться. Так, эти ЛС ослабляют выраженность вызываемой нитратами тахикардии.

Ингибиторы АПФ. Нитраты вступают в фармакологическое взаимодействие с ингибиторами АПФ, при этом может на-

блюдаться взаимное потенцирование эффекта каждого из ЛС. Иногда это может оказаться весьма полезным, помогая преодолеть сниженную чувствительность к нитратам, усилить их эффект в тех случаях, когда развилось привыкание к ним. Однако это же действие может быть нежелательным, поскольку может усилить побочные эффекты нитратов, в частности привести к значительному снижению АД, в редких случаях — к развитию коллаптоидного состояния. Описаны случаи усиления ишемии миокарда при сочетанном применении нитратов и ингибиторов АПФ. Поэтому комбинировать нитраты с ингибиторами АПФ надо осторожно, назначая первоначально и те и другие ЛС в уменьшенных дозах.

Препараты — доноры SH-групп. Нитраты вступают также во взаимодействие с ЛС, содержащими в своем составе SH-группы, в первую очередь с аминокислотами метионином и N-ацетилцистеином. Эти так называемые доноры SH-групп способны усиливать действие нитратов, иногда довольно значительно. Поэтому метионином можно пользоваться в тех случаях, когда необходимо усилить действие нитратов.

Метионин используется в медицине для лечения заболеваний печени, а N-ацетилцистеин — как отхаркивающее ЛС (под названием АЦЦ). Поэтому взаимодействие с этими ЛС вполне может возникнуть в практике лечения больных ИБС с сопутствующими заболеваниями легких и печени.

Сердечные гликозиды. При сочетанном применении нитратов и сердечных гликозидов не наблюдается признаков фармакодинамического взаимодействия (как это наблюдается при совместном назначении, например, верапамила и сердечных гликозидов), поэтому при комбинированном назначении нитратов и сердечных гликозидов коррекции дозы последних не требуется.

Диуретики. Нитраты хорошо комбинируются со всеми диуретиками. Применение диуретиков способно ослаблять выраженность привыкания к нитратам и может использоваться как один из спосо-

бов борьбы с привыканием к нитратам (см. выше).

Силденафил (виагра). Это ЛС имеет определенное сходство в механизме действия с нитратами. Поэтому при совместном применении нитратов и силденафила наблюдается взаимное потенцирование их эффектов, что может привести к значительному снижению АД, иногда — к возникновению ишемии миокарда. Описаны случаи возникновения ИМ при сочетанном применении нитратов и силденафила.

Литература

1. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 1: 76—83.
2. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутушешко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм — обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2: 53—7.
3. De Werf F.V., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eu. Heart. J.* 2003; 24: 28—66.
4. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115—22.
5. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669—85.
6. Martsevich S.Y., Koutishenko N.P., Metelitsa V.I. Abrupt cessation of short-term continuous treatment with isosorbide dinitrate may cause a rebound increase in silent myocardial ischaemia in patients with stable angina pectoris. *Heart.* 1996; 75: 447—50.
7. Metelitsa V.I., Martsevich S.Y., Kozyreva M.P., Slastnikova M.P. Enhancement of the efficacy of isosorbide dinitrate by captopril in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 291—6.
8. Needleman P., Johnson E. Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 184: 709—15.
9. Silber S. Rational therapy with nitrates. In: Rezakovic D.E., Alpert J.S., editors. Nitrate therapy and nitrate tolerance. Current concepts and controversies. Basel: Karger 1993; 397—442.
10. Thadani U. Nitrate tolerance, rebound and their clinical significance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1996; 10: 735—42.
11. Thadani U., Whitsett T., Hamilton S.F. Nitrate therapy for myocardial ischemic syndrome: current perspectives including tolerance. *Curr. Probl. Cardiol.* 1988; 13: 725—84.
12. Van de Voorde J. Mechanisms involved in the development of tolerance to nitrovasodilators. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1991; 17, 304—8.



Нитроглицерин — 125 лет в медицинской практике

Сердечно-сосудистая патология в экономически развитых странах, включая Россию, является основной причиной заболеваемости и смертности населения. В ее структуре значительное место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая может иметь различные формы течения — от бессимптомной ишемии до острого инфаркта миокарда. С прогностической точки зрения наиболее неблагоприятен острый коронарный синдром, к которому относят нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении в «тромболитическую эру», частота развития осложнений инфаркта миокарда составляет от 14 до 95%, а смертность в первый месяц достигает 30%. Важную роль в лечении острого коронарного синдрома продолжают играть нитраты, в частности нитроглицерин.

Регулярно открываются новые благоприятные эффекты препарата, расширяющие возможности его клинического применения. Начиная с 1879 г., когда нитроглицерин был впервые применен с целью купирования приступа стенокардии, он остается одним из основных средств для лечения острых проявлений ИБС. В 1970 г. нитроглицерин впервые использовали при лечении сердечной недостаточности и острого инфаркта миокарда. В 1978 г. выявлен новый механизм действия нитроглицерина — показано, что стимуляция гуанилатциклазы, приводящая к накоплению в клетках гладких мышцах сосудистой стенки циклического гуанилин-3',5'-монофосфата, вызывающего вазодилатацию, осуществляется после биотрансформации препарата в оксид азота (NO). В 1998 г. группе ученых (R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad) была присуждена Нобелевская премия за выяснение физиологической роли NO —

зависимого от эндотелия фактора релаксации, включая его регулирующее влияние на тонус сосудов. Дефицит NO наблюдается при ИБС, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и, по видимому, имеет большое значение в их патогенезе. Таким образом, новые данные позволяют рассматривать нитроглицерин в схемах лечения при этих заболеваниях.

Нитроглицерин легко проникает через слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому доступен в разнообразных лекарственных формах, позволяющих использовать его в острых и хронических ситуациях.

Препараты нитроглицерина имеют широкие показания к применению. Их используют при всех формах стенокардии — стабильной стенокардии напряжения, вазоспастической и нестабильной стенокардии. Наряду с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция нитраты на протяжении многих лет сохраняются на позиции основных антиангинальных средств. По выраженности антиангинального эффекта нитраты, по крайней мере, не уступают β -адреноблокаторам и антагонистам кальция, а возможно, и превосходят их. Например, в исследовании КИАП (Кооперативная программа по изучению антиангинальных препаратов) продемонстрирована более высокая эффективность нитратов по сравнению с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция при лечении больных со стабильной стенокардией I и II функционального класса (ФК).

Нитроглицерин назначают также при остром инфаркте миокарда для уменьшения признаков ишемии и ограничения зоны некроза. Он особенно эффективен у больных острым инфарктом миокарда, у которых по тем или иным причинам не проводилось лечение тромболитиками.

РЕФЕРАТИВНЫЙ ОБЗОР

Нитраты находят применение при хронической сердечной недостаточности для улучшения гемодинамики, а также при острой сердечной недостаточности — приступах сердечной астмы и отеке легких.

До настоящего времени не разработано достойной альтернативы сублингвальной и аэрозольным формам нитроглицерина, остающимся основными средствами для купирования острых приступов стенокардии. Предотвращение угрозы развития инфаркта миокарда при их применении обусловлено как скоростью развития фармакологического эффекта (действие начинается в течение первых двух минут после введения, достигая максимума к 5—7-й минуте), так и достаточного по продолжительности периода поддержания благоприятных изменений гемодинамики и сосудистого тонуса (25—30 минут), позволяющего восстановить равновесие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным сосудам. К числу таких препаратов относятся **Нитроспрей** и таблетки **Нитрокор** (ICN), эффективность и безопасность которых были доказаны в адекватных клинических исследованиях.

Высокая безопасность и хорошая переносимость являются важными достоинствами препаратов нитроглицерина. Большинство противопоказаний к их назначению являются относительными. Их следует с осторожностью назначать людям с пониженным артериальным давлением, однако у больных со стабильным состоянием гемодинамики четкой границы артериального давления, ниже которой нельзя назначать нитраты, не существует. В настоящее время опровергнуто и длительно существовавшее мнение, основанное на результатах экспериментов на животных, о том, что при приеме нитратов увеличивается внутриглазное давление. Показано, что при закрытоугольной форме глаукомы нитраты не влияют на внутриглазное давление, а при открытоугольной форме — даже снижают его.

Таким образом, нитроглицерин, отмечаящий 125-летие своего использования в медицинской практике, остается незаменимым препаратом в арсенале терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей.

Глава 11. Сердечные гликозиды

Указатель описаний ЛС

Дигитоксин	641
Дигоксин	642
Ландыша гликозид	
Ланатозид Ц	690
Убаин	795
Строфантин-К	

Термин сердечные гликозиды (СГ) объединяет растительные вещества и полусинтетические их производные, обладающие специфическим кардиотоническим и антиаритмическим эффектами, которые обусловлены общим механизмом действия. Уникальность фармакологических свойств СГ определяет их широкое применение в лечении сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий (ФП) и трепетании предсердий на протяжении более 50 лет. СГ нормализуют все функции сердца, что способствует повышению ударного объема, увеличению переносимости физических нагрузок и снижению риска развития декомпенсации СН. СГ ослабляют чрезмерную симпатическую активность и восстанавливают чувствительность кардиопульмональных рефлексов. СГ различаются по своим фармакокинетическим свойствам, которые определяют скорость развития их эффектов, продолжительность действия и способность накапливаться в организме. Узкий терапевтический индекс ЛС и многочисленность факторов, изменяющих их фармакокинетику и чувствительность миокарда к ним, создает высокий риск развития токсических эффектов и обуславливает необходимость регулярного контроля за эффективностью и безопасностью терапии.

Все СГ имеют в своей основе стероидное ядро с насыщенным лактоновым кольцом и один или несколько гликозидных остатков (сахаров). Основные фармакодинамические эффекты обусловлены стероидной структурой молекулы, а свойства сахаристой части определяют многие фармакокинетические характеристики СГ, такие как скорость и полнота всасывания, прочность связи с белками, особенности метаболизма. В соответствии с фармакокинетическими свойствами все СГ делят на 3 группы: группа жирорастворимых ЛС, препараты с умеренной растворимостью в жирах и водорастворимые средства (табл. 11.1). Представителями 1-й группы является дигитоксин и бета-ацетилдигитоксин. Ко 2-й группе относятся дигоксин, ланатозид С, метилдигоксин и мепросцилларин, к 3-й — строфантин К, убаин и ландыша гликозид.

Не все эти ЛС одинаково широко используются в клинической практике. Частота их применения зависит от степени изученности, фармакокинетических особенностей, доступности, наличия или отсутствия преимуществ перед основными представителями группы и от традиций медицинской школы. Дигоксин является практически единственным СГ, эффективность и безопасность которого при хронической СН

Таблица 11.1. Фармакокинетические свойства СГ

Свойство	Дигитоксин	Дигоксин	Строфантин-К
Растворимость в жирах	++	+	—
Биодоступность, %	Примерно 100	40—75 ¹	1—5
Связь с белками	97 %	20—25 %	Низкая
Способность к кумуляции	Высокая	Средняя	Не кумулирует
T _{1/2}	7 дней	36—48 ч	12—24 ч
Путь элиминации	Печеночный	Почечный	Почечный
Суточная экскреция почками в неизмененном виде, %	32	60	Более 60

¹ 20—40% для ланатозида С, характеризуется нестабильностью всасывания.

изучалась в плацебоконтролируемых исследованиях.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

СГ являются мощными ингибиторами Na⁺/K⁺-АТФазы — фермента, обеспечивающего перенос ионов натрия и калия через мембрану кардиомиоцита. Блокада работы натриевого насоса приводит к повышению содержания внутриклеточного натрия и снижению натриевого трансмембранного градиента, который в норме создает электродвижущую силу для переноса внутриклеточного кальция через клеточную мембрану во время реполяризации миоцита. Возникающее при этом накопление ионов кальция вызывает усиление сократимости миокардиальных волокон, что и определяет положительное инотропное действие ЛС. СГ в равной степени повышают сократимость миокарда как при СН, так и в ее отсутствие. Однако назначение СГ здоровым людям не сопровождается повышением минутного выброса, так как величина последнего определяется не только силой сердечных сокращений, но и зависит от частоты сердечных сокращений, уровня пред- и посленагрузки. Рефлекторная регуляция этих гемодинамических механизмов препятствует заметному повышению минутного выброса при усилении сократимости здорового сердца.

Важным дополнительным механизмом терапевтического действия СГ является их способность снижать нейрогуморальную активность симпатической нервной системы, компенсаторное повышение которой наблюдается при снижении насосной функции сердца ниже уровня, необходимого для поддержания адекватного метаболизма тканей. Показано, что снижение активности СНС не является результатом положительного инотропного действия СГ, а обусловлено их прямым эффектом на чувствительность каротидного синуса.

Действие СГ на возбудимость, проводимость и автоматизм объясняется подавлением Na⁺/K⁺-АТФазы, повышением вагусного тонуса и снижением активности СНС. В терапевтических дозах СГ удлиняют эффективный рефрактерный период и снижают скорость проведения импульсов через атриовентрикулярный узел. Удлинение атриовентрикулярной проводимости проявляется снижением частоты сокращений желудочков при наджелудочковых аритмиях и удлинением интервала Р—Q при синусовом ритме. Дальнейшее угнетение проводимости может привести к брадикардии или полной поперечной блокаде. В высоких дозах СГ могут повышать активность СНС и прямо воздействовать на автоматизм сердечной мышцы. Эти эффекты лежат в основе аритмогенного действия СГ, так как одновременное повышение автоматизма и подавление проводимо-

сти в системе Гиса—Пуркинье создают условия для развития тахикардии и фибрилляции желудочков.

Действие СГ на сосудистый тонус определяется как прямыми, так и косвенными эффектами ЛС, которые по-разному реализуются в условиях здорового и декомпенсированного сердца. В отсутствие СН СГ проявляют прямое миотропное сосудосуживающее действие на артериолы и вены. В ряде случаев вазоспастический эффект может сопровождаться повышением конечного диастолического давления, что необходимо учитывать при парентеральном введении ЛС, когда проходящее повышение сосудистого сопротивления и артериального давления может оказаться нежелательным. Этот эффект можно избежать при медленном введении препарата. В условиях СН действие на сосуды обусловлено косвенными эффектами СГ. Повышение сократимости миокарда, улучшение гемодинамики и снижение активности СНС, вызываемые СГ, приводят к подавлению механизмов нейрогуморальной вазоконстрикции, что влечет за собой понижение общего периферического сопротивления и венозного тонуса. Снижение посленагрузки, в свою очередь, способствует дальнейшему улучшению работы сердца.

СГ оказывают прямое подавляющее действие на канальцевую реабсорбцию натрия, что также связано с подавлением Na^+/K^+ -АТФазы. Однако в терапевтических дозах этот эффект СГ проявляется слабо и не имеет самостоятельного клинического значения. Увеличение диуреза, вызываемое СГ, в большей степени обусловлено восстановлением общей и почечной гемодинамики.

Фармакокинетика

Полнота всасывания определяется степенью растворимости СГ (табл. 11.1). Гидрофильные ЛС практически не всасываются и должны вводиться внутривенно. Биодоступность СГ, частично растворимых в жирах, во многом зависит от лекарственной формы коммерческих препара-

тов. Наибольшей биодоступностью (до 75%) обладают эликсиры и гелевые инкапсулированные формы. Биодоступность таблетированных ЛС часто не превышает 40—60%. Прием пищи, заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания, и некоторые препараты могут изменять скорость и полноту всасывания СГ (см. «Взаимодействия»).

Жирорастворимые СГ способны проникать во все органы и ткани. Они прочно связываются с белками плазмы, что определяет длительную циркуляцию в кровотоке и высокую способность к кумуляции. В большом количестве ЛС определяются в миокарде, ЦНС, скелетной мускулатуре. Они способны проходить через плацентарный барьер. ЛС группы дигоксина также имеют большой объем распределения (4—6 л/кг). Они активно проникают во многие органы и ткани организма. Однако благодаря меньшей липофильности ЛС этой группы быстрее выводятся из организма и меньше кумулируются. Основным местом их накопления является скелетная мускулатура, поэтому дозы этих ЛС следует рассчитывать исходя из идеальной, а не фактической массы тела. Водорастворимые гликозиды образуют непрочную связь с белками. Время их циркуляции в кровотоке еще меньше.

Чем выше липофильность ЛС, тем в большей степени они подвергаются метаболизму в печени. Для дигитоксина как наиболее липофильного препарата характерны не только высокая степень биотрансформации, но и печеночный путь экскреции. Его $T_{1/2}$ мало изменяется при заболеваниях почек и печени. Жирорастворимые ЛС частично выделяются в неизменном виде с желчью в просвет кишечника, откуда полностью или частично всасываются обратно в кровь, повторяя печеночно-кишечный круг циркуляции до полного метаболического превращения, что вносит свой вклад в продолжительность действия этих гликозидов. ЛС группы дигоксина значительно слабее метаболизируются и в большей степени выводятся почками в виде активных соединений (около 80 %). Период полувыведения ЛС этой группы зависит от

функции почек. Показана высокая корреляция между клиренсом креатинина и концентрацией дигоксина в плазме, что помогает корректировать дозы гликозидов этой группы в условиях почечной недостаточности. При сниженной функции почек дозы водорастворимых гликозидов также необходимо корректировать, поскольку они практически полностью экскретируются почками, мало подвергаясь метаболизму.

Скорость развития эффектов и длительность циркуляции СГ в крови зависят от скорости и полноты всасывания, прочности связывания с белками, продолжительности биотрансформации и выраженности печеночно-кишечной циркуляции. Эффекты водорастворимых ЛС развиваются наиболее быстро, в течение нескольких минут, но длительность их пребывания в организме не превышает 1—3 дней. Действие умеренно жирорастворимых гликозидов развивается медленнее, но они дольше циркулируют в крови и полностью выводятся из организма только через 1 нед после прекращения приема. Жирорастворимые ЛС, обладающие выраженной способностью к кумуляции, покидают организм только через 3—4 нед (табл. 11.2).

Применение терапевтических доз СГ вызывает повышение концентрации ЛС в организме, продолжающееся до развития стабильного концентрационного равновесия между плазмой крови и периферическими органами и тканями, при котором проявляется полный терапевтический эффект данной дозы СГ. Это состояние, получившее название дигитализации, до-

стигается через 3—5 $T_{1/2}$ препарата. При необходимости сократить период дигитализации в первые несколько дней лечения назначают более высокие, насыщающие, дозы с последующим переходом на поддерживающие. Схемы быстрой дигитализации связаны с более высоким риском развития побочных и токсических явлений и требуют постоянного врачебного контроля.

Место в терапии

Наиболее важной областью применения СГ является СН, однако по сравнению с другими ЛС СГ занимают небольшое место в современной терапии этой патологии. Это объясняется неоднозначностью действия СГ на течение и прогноз СН. Эффективность ЛС при этом состоянии зависит как от резервов самого сердца, так и от причин, лежащих в основе развития СН. СГ наиболее эффективны в ситуациях, когда СН обусловлена систолической дисфункцией миокарда с дилатацией сердца и снижением фракции выброса (ФВ): постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия и др.

Результаты многоцентровых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что прекращение приема СГ при сочетанном их использовании с диуретиками и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента статистически значимо чаще ведет к развитию декомпенсации СН (исследования PROVED, RADIANCE). По результатам исследова-

Таблица 11.2. Скорость развития эффектов и продолжительность действия СГ

ЛС	Путь введения	Начало действия	Максимальная продолжительность действия	Длительность циркуляции
Дигитоксин	п/о	3—6 ч	6—12 ч	3—4 нед
Дигоксин	в/в	5—30 мин	1,5—4 ч	7 дней
	п/о	1,5—6 ч	4—6 ч	7 дней
Ланатозид Ц	п/о	1,5—3 ч	2—4 ч	5 дней
Строфантин-К	в/в	2—10 мин	15 мин — 2 ч	3 дня
Ландыша гликозид	в/в	5—10 мин	30 мин — 2 ч	1—2 дня

ния CADs, дигоксин оказывал выраженное действие на течение заболевания и качество жизни больных с СН II функционального класса. К концу первого года лечения эффективность дигоксина была выше, чем каптоприла, и лишь через 2 года состояние больных 2 групп достигло одинакового уровня. Положительное влияние на течение СН было выявлено и в исследовании DIG, в котором частота госпитализаций по любым причинам была несколько меньше в группе больных, получавших дигоксин, по сравнению с контрольной группой. При этом терапия дигоксином сопровождалась статистически значимым уменьшением числа госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической СН. Наибольшая польза от применения дигоксина отмечалась у больных с низкой ФВ левого желудочка. У больных с ФВ менее 35% снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической СН составило 30%, а у больных с ФВ 36—45% — 20%.

В исследовании DIG было оценено влияние дигоксина на смертность. В целом длительная терапия дигоксином не оказывала статистически значимого влияния на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но статистически значимо снижала смертность от прогрессирующей СН (в среднем на 14%). При этом в группе больных, получавших дигоксин, отмечалась отчетливая тенденция к повышению смертности от острого инфаркта миокарда и от аритмий (на 26 и 12% соответственно). Результаты других исследований, в которых оценивалась безопасность дигоксина и дигитоксина после ИМ, также свидетельствовали об увеличении риска смерти при лечении СГ примерно в 1,5—2,0 раза. Вместе с тем добавление ингибитора АПФ к терапии СГ снижает смертность больных, перенесших острый ИМ, в среднем на 40%.

СГ неэффективны или малоэффективны, если СН протекает с повышенным минутным объемом сердца (гипертиреоз, анемия) или обусловлена нарушением диастолической функции желудочков (митральный стеноз, амилоидоз сердца, выпотной и констриктивный перикардит) либо связана

с гипертрофией левого желудочка без выраженной дилатации и снижения ФВ (как при артериальной гипертонии). СГ нецелесообразно применять при СН, вызванной инфекционным или токсическим миокардитом, активным ревматическим процессом или легочным сердцем. СГ не следует назначать не только в остром периоде ИМ, но и в раннем постинфарктном периоде, так как у больных этой категории дигоксин является независимым фактором повышенного риска смерти.

Учитывая результаты многих многоцентровых исследований, следует признать, что СГ не являются ЛС выбора для длительной терапии СН с систолической дисфункцией левого желудочка. Предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ, которые при необходимости комбинируют с диуретиками и малыми дозами β -блокаторов. И лишь при недостаточной эффективности такой терапии больным с хронической СН III—IV функционального класса рекомендуется добавлять дигоксин.

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что СГ при внутривенном болюсном введении могут увеличивать послеагрузку и вызывать сужение коронарных сосудов. Поэтому следует с большой осторожностью вводить дигоксин внутривенно не только при тяжелой СН, но и больным ишемической болезнью сердца.

Еще одним показанием к назначению СГ являются суправентрикулярные тахикардии. Несмотря на то что антиаритмическим эффектом в большей или меньшей степени обладают все СГ, при нарушениях ритма чаще всего используют дигоксин. Наиболее сильное ваготропное влияние дигоксин оказывает на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, поскольку именно в этих структурах парасимпатическая иннервация максимальна. Поэтому он может быть полезен при любой аритмии, в возникновении которой атриовентрикулярный узел играет ключевую роль, например при АВ-узловой реципрокной тахикардии (при которой атриовентрикулярный узел является прямым участником аритмии), при ФП и трепетании предсердий. Антиаритмический эффект дигоксина проявляется

ся не в восстановлении ритма, а в урежении числа предсердных импульсов, которые могут быть проведены на желудочки в единицу времени. Как показали результаты исследования DAAF (1997 г.), способность дигоксина восстанавливать синусовый ритм при мерцательной аритмии немногим отличалась от эффекта плацебо. Не получило подтверждения ранее широко распространенное представление о способности дигоксина «переводить» пароксизмальную ФП в постоянную форму, а также его способность предупреждать рецидивы ФП. Дигоксин сохраняет свое значение в качестве ЛС, обеспечивающего контроль частоты ритма желудочков у больных с тахикардическими формами наджелудочковых аритмий. Он особенно эффективен при сочетании нарушений ритма и СН независимо от того, связана ли она с дисфункцией левого желудочка или нет, т.е. в случаях, когда другие антиаритмические ЛС, также блокирующие атриовентрикулярный узел (антагонисты кальция и β -блокаторы), могут вызвать ухудшение сердечной деятельности. Антиаритмический эффект дигоксина даже при внутривенном введении развивается достаточно медленно. В плацебоконтролируемом исследовании было показано, что через 10 мин после введения больным с приступом ФП 0,75 мг дигоксина ЧСС понизилась с 143 до 128 в 1 мин, а через 30 мин — до 118 в 1 мин. В крупном исследовании DAAF адекватный уровень ЧСС был достигнут только через 16 ч после дробного внутривенного введения 1 мг дигоксина. Дигоксин часто назначают больным с постоянной формой мерцания предсердий на фоне хронической СН. Однако есть данные, что β -блокаторы более эффективно контролируют желудочковый ритм, особенно при физической нагрузке.

Побочные и токсические эффекты

Побочные эффекты СГ немногочисленны и включают брадикардию, удлинение

атриовентрикулярного проведения с развитием блокад различной степени, а также аритмогенный эффект. Однако наибольшую опасность представляет возможность развития гликозидной интоксикации. Поскольку СГ относятся к лекарственным веществам с низким терапевтическим индексом, даже небольшое превышение их концентрации в месте действия способно вызвать выраженное токсическое действие. В основе механизма гликозидной интоксикации лежит чрезмерное (более чем на 60%) угнетение мембранной Na^+/K^+ -АТФазы миоцитов и нейронов и связанное с этим нарушение транспорта электролитов. Накопление внутриклеточного кальция, натрия и истощение запасов внутриклеточного калия приводит к изменениям, несовместимым с жизнедеятельностью клеток.

Токсичность СГ трудно предсказать и диагностировать, поскольку начальные симптомы интоксикации носят неспецифический характер, а мониторинг концентраций препаратов в плазме не дает надежных результатов из-за выраженной вариабельности индивидуальной чувствительности к СГ и большого количества факторов, способных изменять их фармакокинетику.

Часто первыми симптомами дигиталисной интоксикации бывают потеря аппетита, тошнота, слабость, брадикардия. Интоксикация СГ может проявляться каким-либо одним симптомом или совокупностью нарушений функций желудочно-кишечного тракта, ЦНС, сердца или зрения.

Токсические эффекты СГ.

- Желудочно-кишечные: анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт и боли в животе, диарея.
- Психоневрологические: головная боль, утомляемость, слабость, бессонница, спутанность сознания, боль и парестезии в конечностях, беспокойство, апатия, делирий, галлюцинации, редко судороги.
- Зрительные: выпадение полей зрения, нарушение цветового восприятия.
- Сердечные: нарушения проводимости и ритма сердца, корытообразное снижение сегмента ST на ЭКГ.

- Другие: усиление легочной вентиляции в ответ на гипоксию, редко гинекомастия.

Наиболее тяжелыми являются токсические эффекты на сердце. СГ могут вызывать практически все виды аритмий отдельно или в сочетании с нарушением проводимости, в том числе желудочковую экстрасистолию, атриовентрикулярную блокаду разной степени, чрезмерное замедление желудочкового ритма при ФП, ускоренный атриовентрикулярный ритм, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, мерцание предсердий, фибрилляцию желудочков. Нередко у больного наблюдается несколько видов аритмий одновременно. Выраженность токсических эффектов СГ в определенной степени зависит от уровня внеклеточного калия. Известно, что ионы калия препятствуют связыванию СГ с Na^+/K^+ -АТФазой. Таким образом, повышение уровня внеклеточного калия ослабляет действие СГ, а гипокалиемия усиливает его.

Лечение дигиталисной интоксикации.

При наиболее частых проявлениях интоксикации (единичные желудочковые экстрасистолы, экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения, атриовентрикулярная блокада I степени, брадисистолическая форма фибрилляции предсердий) требуются только временная отмена ЛС, ЭКГ-контроль и последующая коррекция дозы СГ для избежания повторных нарушений. При частой желудочковой экстрасистолии и пароксизмах тахикардии назначают препараты калия внутривенно даже в отсутствие гипокалиемии. Они противопоказаны при нарушении атриовентрикулярной проводимости и хронической почечной недостаточности. Для лечения желудочковых аритмий, угрожающих нарушением сердечной гемодинамики, назначают лидокаин (100 мг внутривенно в виде болюса) и фенитоин (100 мг внутривенно медленно, затем по 100 мг 4–6 р/сут внутрь), оказывающих минимальное действие на проводимость атриовентрикулярного узла.

Антиаритмические ЛС группы хинидина могут быть полезны, но их применение связано с высоким риском развития но-

вых аритмий и блокадой проведения. При наджелудочковых нарушениях ритма применяют β -блокаторы. При атриовентрикулярных блокадах II–III степени вводят атропин (0,5–1 мг внутривенно).

Электроимпульсная терапия при интоксикации СГ малоэффективна. Для устранения дигиталисной интоксикации используют также унитиол, а в последние годы имеется возможность применения иммунологического способа детоксикации — введения антител к сердечным гликозидам, нейтрализующих сам препарат.

Противопоказания и предостережения

СГ противопоказаны при гипокалиемии, гиперкальциемии, выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, синдроме гиперчувствительности каротидного синуса, при атриовентрикулярной блокаде различной степени, за исключением полной атриовентрикулярной блокады без приступов Морганьи—Адамса—Стокса, а также при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии.

Не следует назначать СГ для лечения ФП или трепетания предсердий на фоне синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта, так как ЛС способны укорачивать эффективный рефрактерный период дополнительного пучка и ускорять частоту желудочковых сокращений.

СГ не рекомендуется назначать при нестабильной стенокардии и остром ИМ, так как состояние ишемии значительно повышает риск токсического действия на сердце.

Дигиталисная интоксикация может развиваться не только в результате передозировки ЛС, но и при приеме терапевтических доз вследствие повышения чувствительности к ним или изменения их фармакокинетики. Многие заболевания и состояния способны изменять чувствительность миокарда к СГ. Выделяют следующие заболевания и состояния, повышающие риск развития дигиталисной интоксикации:

Заболевания, состояния	Факторы, повышающие чувствительность
Диализ, прием диуретиков	Гипокалиемия, гипомагниемия
Печеночная недостаточность	Гипокалиемия
Выраженные нарушения вентиляции легких	Гипоксия, ацидоз
Миелома, длительный постельный режим Заболевания околощитовидных желез	Гиперкальциемия
Ишемия миокарда, усиление декомпенсации сердца	Гипоксия, ацидоз
Почечная недостаточность	Снижение клиренса дигоксина
Гипотиреоз	Снижение клиренса дигоксина
Пожилый возраст	Снижение объема распределения и клиренса дигоксина

Причиной этого в большинстве случаев являются нарушения электролитного баланса и кислотно-основного состояния, которые стимулируют связывание СГ с Na^+/K^+ -АТФазой. В результате чрезмерно угнетается регуляция ионного транспорта, что и приводит к развитию симптомов интоксикации. В других случаях причиной повышения чувствительности к СГ является снижение скорости экскреции или метаболизма ЛС, приводящее к повышению их концентрации в крови.

Необходимо иметь в виду, что усиление застойных явлений, как и ишемия миокарда, может усугублять гипоксию и ацидоз и способствовать усилению токсических эффектов СГ.

Если в пожилом возрасте, как правило, требуются меньшие дозы гликозидов, то детям младшего возраста (от 1 мес до

с различиями в их кинетике (объем распределения, общий и почечный клиренс). В то же время при лечении недоношенных и новорожденных детей требуются более низкие дозы гликозидов, что, возможно, связано с более низкой клубочковой фильтрацией почек в этом возрастном периоде и накоплением ЛС.

Взаимодействия

Большое число ЛС могут вступать в потенциально значимые взаимодействия с СГ, ослабляя основные эффекты СГ или усиливая их токсическое действие. Фармакодинамическое взаимодействие осуществляется через механизмы фармакологической регуляции функций миокарда:

ЛС	Механизмы взаимодействия
β -блокаторы, верапамил, дилтиазем, хинидин	Замедление синоатриальной или атриовентрикулярной проводимости либо автоматизма
Калийвыводящие диуретики, амфотерицин В	Усиление блокады K^+/Na^+ -насоса в условиях сниженного содержания K^+ в плазме и тканях
Симпатомиметики	Повышение автоматизма
Верапамил, дилтиазем, β -блокаторы	Снижение сократимости миокарда

2 лет) для достижения терапевтического эффекта необходимы более высокие дозы, чем взрослым и детям младше 12 лет (в пересчете на единицу массы тела). Это связано не только с более низкой чувствительностью миокарда детей к СГ, но и

Многие ЛС способны изменять содержание дигоксина в крови, взаимодействуя с ним на разных фармакокинетических этапах (табл. 11.3).

Некоторые ЛС (хинидин, верапамил, дилтиазем) могут вступать с СГ как в

Таблица 11.3. Фармакокинетическое взаимодействие

ЛС или группы ЛС	Всасывание	Объем распределения	Почечный клиренс	Концентрация дигоксина в крови
Холестирамин, неомицин, сульфасалазин, каолин, пектин, отруби, антациды	↓			Снижение на 25%
М-холиномиметики, антихолинэстеразные средства, ПАСК, цитостатики, дифенин, метоклопрамид	↓			Снижение
Эритромицин, омепразол, тетрациклин	↑			Повышение на 40—100%
М-холинолитики, спазмолитики, лоперамид	↑			Повышение
Тироксин		↓	↓	Вариабельное снижение
Каптоприл, дилтиазем, нифедипин, нитрендипин,		↔, ↓ ¹	↔, ↓ ¹	Вариабельное умеренное повышение
Циклоспорин			↓ ²	Вариабельное повышение
Пропафенон, хинидин, верапамил, амиодарон		↓	↓	Повышение на 70—100%

ПАСК — парааминосалициловая кислота.

¹ Вариабельное снижение.

² Через снижение функции почек.

фармакокинетические, так и в фармакодинамические взаимодействия, что требует тщательного контроля за безопасностью терапии.

Литература

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенько С.А. Мерцательная аритмия: современные концепции и тактика лечения. М., 2001; 65—7.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 2002; 775—88.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М., 2002; 108—24.
4. Студеникин М.Я., Сербин В.И. Сердечная недостаточность у детей. М.: Медицина, 1984; 67—115.
5. Hardman J.G., Limbird L.E., editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. McGraw-Hill. 1995; 810—20.

Глава 12. Адреномиметики

Указатель описаний ЛС

α_1 -, β -адреномиметики

Эпинефрин
Норэпинефрин
Допамин¹

$\beta_{1,2}$ -адреномиметики

Изопреналин

β_1 -адреномиметики

Добутамин

К адреномиметическим средствам относятся ЛС, обладающие агонизмом в отношении адренорецепторов, т. е. отчасти или в полной мере воспроизводящие эффекты норадреналина и адреналина. При этом созданы адреномиметики, избирательно связывающиеся с α - и β -адренорецепторами либо с их отдельными подтипами (например, β_1 или β_2). Адреномиметические эффекты этих ЛС обусловлены опосредованным влиянием на метаболизм норадреналина, заключающимся в усилении выделения его из окончаний симпатических нервов и торможении его обратного захвата. Особое место занимает допамин, который в терапевтических дозах стимулирует дофаминергические рецепторы, в более высоких дозах — β -адренорецепторы, а в очень высоких дозах — β - и α -адренорецепторы.

К группе адреномиметиков относятся также центральные агонисты α_2 -адренорецепторов, которые рассматривались выше.

■ См. гл. 5. «Антигипертензивные средства центрального действия».

В кардиологической практике широкое применение находят такие адреномиметические ЛС, как норэпинефрин, допамин, добутамин, и значительно реже используются другие представители данной группы.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Активация адренорецепторов под влиянием адреномиметиков сопровождается повышением концентрации ионов кальция и цАМФ внутри клетки. Это проявляется сужением большинства кровеносных сосудов, повышением сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений — положительные ино- и хронотропный эффекты, повышением автоматизма и улучшением проведения импульса по проводящей системе сердца, а также расширением бронхов. Вместе с тем клинические эффекты адреномиметиков зависят от наличия у ЛС свойств агонизма в отношении адренорецепторов того или иного типа (табл. 12.1). Так, селективная стимуляция α -адренорецепторов сопровождается сужением сосудов и повышением уровня артериального давления. Возбуждение β_1 -адренорецепторов приводит к повышению сократимости миокарда (увеличению минутного объема сердца) и продукции ренина. В то же время стимуляция β_2 -адренорецепторов ха-

¹В высоких дозах.

Таблица 12.1. Сердечно-сосудистые эффекты стимуляции различных адренергических рецепторов

Характер стимуляции	Эффект стимуляции	Агонисты адренорецепторов
α_1 -Адренергический добутамина	Сужение сосудов	Норэпинефрин >> допамин >
Центральный α_2 -адренергический	Расширение сосудов	Клонидин, норэпинефрин
Периферический α_2 -адренергический	Сужение сосудов	Клонидин, норэпинефрин
Комбинированная α_1 - и α_2 -адренергическая стимуляция	Прямое сосудосужива- ющее действие, рефлек- торное снижение СВ ¹	Эрготамин, норэпинефрин > эпинефрин
β_1 -Адренергический	Повышение СВ, липолиза, активности ренина	Эпинефрин, норэпинефрин, малые дозы допамина, добутамина
β_2 -Адренергический	Расширение сосудов, расширение бронхов	Эпинефрин >> норэпинефрин
Комбинированная β_1 - и β_2 -адренергическая стимуляция	Повышение СВ	Эпинефрин, изопреналин
Комбинированная α_1 - и β_1 -адренергическая стимуляция	Сужение сосудов, повышение СВ	Эпинефрин, высокие дозы допамина

¹ СВ — сердечный выброс.

рактируется сужением периферических сосудов.

Фармакокинетика

Большинство адреномиметиков применяют только парентерально, что обусловлено наличием в слизистой оболочке кишечника моноаминоксидазы (МАО) — одного из ферментов, разрушающих катехоламины. В метаболизме адреномиметиков участвует также фермент катехол-О-метилтрансфераза, которая, как и МАО, в больших количествах содержится в печени и почках (табл. 12.2).

Место в терапии

Адреномиметики применяют в кардиологической практике с целью повышения АД и купирования шока. В частности, ЛС

данного ряда составляют основу лекарственной терапии при истинном кардиогенном шоке, обусловленном выраженным нарушением сократительной функции сердца. Это наблюдается при инфаркте миокарда, нарушениях сердечного ритма и проводимости, тампонаде сердца. Кроме того, адреномиметики применяют для коррекции гемодинамики во время оперативных вмешательств, в том числе и при удалении феохромоцитомы.

Введение **норэпинефрина** сопровождается выраженным гипертензивным и слабым положительным инотропным эффектами. Повышение АД связано главным образом с увеличением общего периферического сопротивления сосудов и ЧСС. При этом происходит рефлекторное уменьшение ЧСС. Указанные явления сопровождаются повышением потребности миокарда в кислороде, редукцией кровотока в почечных и мезентериальных сосудах, а также риском возникновения желу-

Таблица 12.2. Фармакокинетические параметры некоторых симпатомиметиков

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы	Период полувыведения	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации
Добутамин	—	—	2 мин	—	Почечный
Изопrenalин	—	—	2 ч	—	—
Мидодрин	93	Частично	3—4 ч	2—3	Почечный
Норэпинефрин	—	—	1—2 мин	—	Почечный

¹ «—» означает отсутствие данных.

дочковых аритмий. Хотя эти эффекты выражены в меньшей степени, чем у эпинефрина, применение норэпинефрина в тяжелых случаях кардиогенного шока нецелесообразно.

Относительно редко при кардиогенном шоке применяется **изопrenalин**. Его назначение ограничено нормоволемической формой шока при повышении ОПСС и низком сердечном выбросе.

В отличие от норэпинефрина, изопrenalина и других адреномиметиков **допамин** вызывает расширение почечных артерий, а также сосудов сердца, мозга, кишечника, вызывая в них улучшение кровотока. Добутамин не изменяет почечный кровоток, но способен вызывать перераспределение СВ в пользу миокарда и скелетной мускулатуры. В отличие от допамина добутамин в малых дозах практически не увеличивает ЧСС, в меньшей степени снижает давление наполнения левого желудочка, оказывает менее выраженное аритмогенное действие. Эти ЛС применяют в структуре мер инотропной поддержки при тяжелой рефрактерной сердечной недостаточности и при кардиогенном шоке. В то же время их использование должно быть ограничено рамками неотложных состояний и не рекомендуется в качестве средств плановой терапии.

Побочные эффекты и переносимость

Частота возникновения побочных эффектов адреномиметических средств возрастает при увеличении доз приме-

няемых ЛС. Под влиянием препаратов этой группы возможно развитие **артериальной гипертонии**, прогностически неблагоприятных **нарушений сердечного ритма** (желудочковые экстрасистолы, пароксизмы тахикардии). Часто больные отмечают **головные боли**, нередко сопровождающиеся **тошнотой, рвотой; беспокойство, тремор конечностей, усиление потоотделения, боли в области сердца**. Возможны развитие **типичных ангинозных приступов, утяжеление симптоматики имеющейся стенокардии**, а также **спазм периферических артерий и развитие симптомов перемежающейся хромоты**. При попадании ЛС под кожу может развиваться некроз ее соответствующих участков.

Все перечисленные побочные эффекты возможны при использовании норэпинефрина. Добутамин по сравнению с изопrenalлином значительно реже вызывает тахикардию и оказывает менее выраженное проаритмогенное действие. Однако при длительном введении возможно развитие толерантности к добутамину.

Противопоказания и предостережения

Адреномиметические средства противопоказаны при состояниях, характеризующихся гиперкинетическим типом кровообращения: при АГ, феохромоцитоме, тиреотоксикозе. Не следует назначать данные ЛС при систолической дисфункции левого желудочка и хронической СН, в отсутствие угрожающих жизни наруше-

ниях гемодинамики. Кроме того, адреномиметики не должны вводиться в условиях некорригированной гиповолемии.

Норэпинефрин противопоказан при полной атриовентрикулярной блокаде, при проведении общей анестезии на основе фторотанового или циклопропанового наркоза.

Добутамин не должен вводиться большим с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, констриктивным перикардитом, лицам с симптомами тампонады сердца, а также женщинам в период лактации и пациентам, получающим ингибиторы МАО. У беременных препарат используют с осторожностью.

Изопреналин противопоказан при остром коронарном синдроме.

Взаимодействия

Риск развития нежелательных эффектов, прежде всего аритмических осложнений, возрастает при использовании адреномиметиков в комбинации с **сердечными гликозидами, трициклическими антидепрессантами, хинидином**. Аритмии часто возникают и при сочетании дофамина с ингибиторами АПФ и ингибиторами МАО. Комбинация данного ЛС с нитрата-

ми приводит к увеличению минутного объема сердца, снижению давления наполнения желудочков, а также ОПСС. Некоторые ЛС, в частности изопреналин, снижают эффект амиодарона и уменьшают на фоне лечения последним продолжительность периода рефрактерности дополнительного пути проведения при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. Сопутствующая терапия блокаторами адренергических рецепторов приводит к ослаблению эффектов адреномиметиков.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997.
2. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. *Клиническая фармакология: в 2 т. Т. 2. Пер. с англ.* М.: Медицина, 1991.
3. Мазур Н.А. *Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии*. М.: Медицина, 1988.
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. В 2 частях. Ч. 1.* М.: Медицина, 1993.
5. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. М.—СПб.: Бином, 2002.

Глава 13. Антиаритмические средства

Указатель описаний АС

ААС I класса

I A

Аймалин	583
Дизопирамид	
Морацизин	
Прокаинамид	757
Хинидин	816
Карбэтоксиаминодизтиламино- пропионилфенотиазин	

I B

Лидокаин	
Мексилетин	
Фенитоин	802

I C

Лаппаконитина гидробромид	692
Пропафенон	759
Флекаинид	
Энкаинид	

ААС II класса

Биспролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Метопролол	706
Метокард	704
Пиндолол	749
Пропранолол	762
Тимолол	
Эсмолол	846

ААС III класса

Амиодарон	588
Брелилия тозилат	613
Нитрофенилдиэтиламинопен- тилбензамид	
Соталол	
СотаГЕКСАЛ	777

ААС IV класса

Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638

В настоящее время принята классификация антиаритмических средств (ААС) по E.M. Vaughan Williams в модификации B.N. Singh и D.C. Harrison (табл. 13.1).

Эта классификация позволяет разделить все известные в настоящее время ААС на 4 класса, в зависимости от их способности:

- угнетать деполяризацию (фазу 0 потенциала действия) в тканях с «быстрым» ответом;
- блокировать симпатические влияния на сердце;
- увеличивать продолжительность потенциала действия, замедляя процессы реполяризации;
- замедлять деполяризацию в тканях с «медленным» ответом.

Каждый из известных ААС обладает одним из представленных выше эффектов в качестве доминирующего, что позволяет отнести его к тому или иному классу (табл. 13.1).

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Основы клинической электрофизиологии

Нормальный ритм сердца обеспечивается циклическими изменениями трансмембранного электрического потенциала клеток сердца. Основой возникновения сердечных аритмий служат критические нарушения электрической активности этих клеток и образование ими тканей. Поэтому рациональное использование ААС возможно лишь на основе фундаментальных представлений о механизмах их действия во взаимосвязи с механизмами развития нарушений сердечного ритма.

Трансмембранный потенциал действия

Трансмембранный потенциал действия формируется повторяющимися фазовыми изменениями электрических процессов на мембране клетки и зависит от разницы концентраций ионов внутри и вне клеток.

Характер и последовательность движения ионов через мембрану определяют наличие 5 фаз потенциала действия: деполяризация (фаза 0), реполяризация (фазы 1, 2, 3) и спонтанная диастолическая деполяризация (фаза 4).

Деполяризация (фаза 0) развивается при достижении трансмембранным потенциалом покоя порогового значения. Пороговый потенциал достигается вследствие постепенного возрастания трансмембранного по-

Таблица 13.1. Классификация ААС по Е.М. Vaughan Williams в модификации B.N. Singh и D.C. Harrison (1987)

Название и номер класса ААС	ЛС	Угнетение фазы 0 (блокада натриевых каналов)	Увеличение длитель- ности потен- циала действия	Симпто- литичес- кий эффект	Угнетение	Удлинение интервалов и комплексов ЭКГ			
						«Медлен- ного» от- вета (бло- када каль- циевых каналов)	Спон- танной диасто- лической деполя- ризации (фазы 4)	P— Q	QRS Tc
Мембраностабилизирующие ЛС									
IA	Аймалин Дизопирамид Новокаиамид Хинидин	++	+	0/+	0	+	0/+	0/+	++
IB	Лидокаин Мексилетин Фенитоин	++	–	0	0	–	0	0	0
IC	Лаппакони- тина гидро- бромид Пропафенон Этацизин Морацизин	+++	0/–	0/+	0/+	+	++	++	0/+
β-блокаторы									
II	Бисопролол Метопролол Пиндолол Пропранолол Тимолол Эсмолол	0/+	0/–	+++	0/+	++	0/+	0	0/–
ЛС, увеличивающие продолжительность потенциала действия									
III	Амиодарон Нибентан	0/+	+++	+	0/+	+	+	0	+++
Антагонисты кальция									
IV	Верапамил Дилтиазем	0	0/+	0/+	+++	+	++	0	0

«+» — присутствует; «—» — отсутствует (уменьшает); «0» — не влияет.

тенциала в фазу спонтанной диастолической деполяризации (фаза 4). Другой возможной причиной деполяризации может быть распространение потенциала действия с мембран соседних клеток. При достижении уровня порогового потенциала

происходит открытие натриевых каналов на мембране кардиомиоцита; возникает быстрый входящий ток ионов натрия. Этот процесс, длящийся несколько миллисекунд и потому получивший название «быстрого ответа», характерен для кле-

ток системы Гиса—Пуркинье, миокарда предсердий и желудочков, а также аномальных трактов предсердно-желудочкового проведения. «Быстрый ответ» в значительной степени зависит от внеклеточной концентрации ионов натрия и может быть избирательно блокирован тетродотоксином.

В деполяризации мембраны участвует также медленный входящий кальциевый ток, однако в тканях с «быстрым ответом» значение его невелико. Следует отметить, что в клетках синусно-предсердного (синоатриального, СА) и предсердно-желудочкового (атриовентрикулярного, АВ) узлов (ткани с «медленным электрическим ответом») натриевые каналы отсутствуют или крайне немногочисленны. По этой причине деполяризация в указанных структурах проводящей системы сердца практически полностью обусловлена медленным входящим кальциевым током, на который могут влиять антагонисты кальция, а также нейромедиаторы и аденозин. Симпатические влияния на сердце усиливают этот ток, парасимпатические влияния и аденозин — ослабляют.

Фаза 1 реполяризации, или быстрая реполяризация, обусловлена инактивацией натриевых каналов, входящим током ионов хлора и, главным образом, выходом из клетки ионов калия.

Фаза 2 реполяризации (так называемое плато реполяризации) также зависит от нескольких ионных токов. Во время этой фазы происходит медленный вход ионов кальция и натрия внутрь клетки. Эти два входящих ионных потока уравновешиваются выходом ионов калия из клетки, что и удерживает величину потенциала действия на одном и том же уровне («плато»).

Фаза 3 реполяризации. Постепенно происходит инактивация медленных входящих токов кальция и натрия, а выход калия, напротив, усиливается, что приводит к последней фазе быстрой реполяризации (фазе 3), в результате которой трансмембранный потенциал возвращается к исходному отрицательному потенциалу покоя. В фазу 3 натрий и кальций активно удаляются из клетки в обмен на входящие в клетку ионы калия. Роль вы-

ходящих калиевых токов в процессах реполяризации предопределяет возможность изменения ее длительности средствами, ингибирующими или активирующими калиевые каналы.

Фаза 4 (спонтанная диастолическая деполяризация) определяет автоматическую активность клеток сердца. От ее скорости (крутизна возрастания потенциала) в пейсмейкерных клетках СА-узла зависит частота нормального ритма сердца. Медленный входящий кальциевый ток, обуславливающий спонтанную диастолическую деполяризацию в СА- и АВ-узлах, может изменяться под действием симпатических и парасимпатических влияний, а также симпато- и парасимпатолитиков, что проявляется в изменениях частоты синусового ритма.

Существующие представления о механизмах формирования трансмембранного потенциала действия, его фазах и участвующих в них ионных токах имеют принципиальное значение для понимания основ развития сердечных аритмий, а также клеточных механизмов действия ААС. Основные параметры потенциала действия характеризуют электрофизиологические свойства миокарда и структур проводящей системы сердца. Изменения этих свойств, вызванные каким-либо патологическим процессом, нарушениями электролитного баланса или фармакологическими воздействиями, способны приводить к появлению аритмий или блокад.

В частности, от скорости деполяризации (крутизна фазы 0) зависит скорость проведения возбуждения по миокарду. Замедление фазы 0 в клетках АВ-узла сопровождается удлинением времени предсердно-желудочкового проведения, т.е. интервала P—Q на ЭКГ. В тканях с «быстрым ответом», таких как волокна Пуркинье и миокард желудочков фаза деполяризации обусловлена входом ионов натрия внутрь клетки. Угнетение этого тока вследствие какого-либо патологического состояния или влияния ЛС приводит к замедлению процессов внутрижелудочкового проведения и, соответственно, увеличению продолжительности комплекса QRS на ЭКГ.

Важное значение имеет общая продолжительность потенциала действия, включающая все его фазы. Для желудочков сердца интегральным электрокардиографическим отражением этого временного показателя является длительность интервала Q—T. Его величина решающим образом зависит от процессов реполяризации, прежде всего фаз 2 и 3. Удлинение потенциала действия за счет замедления процессов реполяризации, какими бы патологическими или фармакологическими факторами оно ни было обусловлено, всегда сопровождается увеличением продолжительности рефрактерных периодов, т.е. периодов невозбудимости клеток сердца.

Основные понятия электрофизиологии

Автоматизм (пейсмейкерная активность) — уникальное свойство различных клеток сердца к самопроизвольной генерации электрического импульса. В норме автоматизмом обладают клетки СА-узла (доминирующего водителя ритма сердца), отчасти клетки АВ-узла и других тканей предсердно-желудочкового соединения, системы Гиса—Пуркинье, а также кардиомиоциты, расположенные в некоторых отделах предсердий, митрального и трехстворчатого клапанов. В основе этого явления лежит постепенное увеличение потенциала покоя во время диастолы (фазы 4), который при достижении порогового уровня инициирует потенциал действия, способный, в свою очередь, распространяться на соседние клетки. Наибольшая скорость спонтанной диастолической деполяризации в клетках СА-узла в норме обеспечивает выполнение им функции основного (доминирующего) водителя сердечного ритма.

Возбудимость — способность к генерации потенциала действия в ответ на стимул. Возбудимость определяется количеством тока, необходимого для того, чтобы вызвать деполяризацию части мембраны до уровня порогового потенциала, сопровождающейся возникновением потенциала действия.

Порог возбуждения — минимальный ток, достаточный для того, чтобы вызвать

развитие потенциала действия. Чем меньше порог, тем больше возбудимость мембраны, которая изменяется во времени на протяжении сердечного цикла.

Абсолютный рефрактерный период (АРП) — интервал, во время которого возбудимость кардиомиоцитов полностью отсутствует (с момента начала деполяризации до достижения значения трансмембранного потенциала -60 мВ).

Эффективный рефрактерный период (ЭРП) — промежуток времени, на протяжении которого не может быть вызван второй потенциал действия, способный к распространению на другие клетки, но могут наблюдаться локальные изменения трансмембранного потенциала. ЭРП несколько длиннее, чем АРП. Именно продолжительность ЭРП определяет число последовательных импульсов, которые могут быть восприняты клеткой за единицу времени. По мере увеличения отрицательных значений трансмембранного потенциала во время фазы 3 реполяризации происходит постепенное восстановление инактивированных натриевых каналов, что на определенном этапе дает возможность вновь вызывать деполяризацию со всеми следующими за ней фазами потенциала действия. Однако в условиях частично инактивированных натриевых каналов такая деполяризация характеризуется меньшей скоростью нарастания трансмембранного потенциала, т.е. меньшей крутизной фазы 0 и меньшей амплитудой.

Относительный рефрактерный период (ОРП) — интервал, на протяжении которого могут быть вызваны потенциалы действия с замедленной скоростью деполяризации. Такие потенциалы действия способны создавать основу для нарушений проводимости, приводя к задержке проведения, блокаде проведения, или участвовать в формировании условий возбуждения по механизму повторного входа волны возбуждения (re-entry).

Механизмы действия ААС

Большая часть ААС являются блокаторами токов деполяризации, а среди них, в свою очередь, преобладают те, доминирующим эффектом которых является уг-

нетение быстрого натриевого тока. Большинство ААС обладают низким сродством к покоящимся натриевым каналам, однако сродство резко возрастает при их активации. Таким образом, взаимодействие ЛС с натриевым каналом происходит во время его открытия, активации, т.е. непосредственно перед началом фазы быстрой деполяризации (фазы 0) и/или на ее протяжении. В этих условиях выраженность эффекта ЛС может существенно зависеть от частоты открытия каналов, другими словами от частоты деполяризаций или частоты сердечного ритма. Такая зависимость, в свою очередь, определяется скоростью (кинетикой) связывания ЛС с натриевыми каналами и, главное, скоростью освобождения натриевых каналов от фармакологического вещества. Чем ниже эти скорости, тем ярче нарастание эффекта пропорционально частоте сердечных сокращений, и наоборот. Этот феномен получил название **частотной зависимости действия**, которая по-разному проявляется у отдельных ЛС.

Ряд ААС удлиняют реполяризацию, действуя на калиевые каналы. Для большинства из этих ЛС характерна способность к более выраженному удлинению реполяризации при уменьшении частоты ритма. Это явление получило название **обратной частотной зависимости**. Поскольку рефрактерность определяется состоянием готовности натриевых (кальциевых) каналов к ответу на возбуждение, замедление реполяризации под действием ЛС всегда сопровождается увеличением продолжительности рефрактерных периодов.

Большинство антиаритмических лекарственных средств имеют более чем одну точку приложения своего действия, и их эффекты обусловлены сложной цепью взаимосвязей с мембраной клетки, ее ионными каналами и насосами, а также рецепторами.

ААС I класса (мембраностабилизирующие средства)

ЛС этого класса в той или иной степени обладают местноанестезирующим дейст-

вием, из-за чего их еще иногда объединяют под названием «местные анестетики» или «мембранные анестетики». Основным электрофизиологическим эффектом ААС I класса является блокада натриевых каналов мембран кардиомиоцитов. Результатом этого действия служит уменьшение скорости деполяризации (фазы 0) в тканях с «быстрым ответом», что приводит к замедлению проведения электрических импульсов, снижению автоматизма (умеренное замедление 4 фазы) и возбудимости (повышение порога возбуждения) клеток. Однако наряду с общностью основного электрофизиологического действия в виде блокады натриевых каналов и замедления фазы быстрой деполяризации, принципиально объединяющего ЛС в этот класс, существует и выраженная неоднородность в проявлении эффектов отдельными ЛС. В результате выделяют подклассы А, В и С.

IA класс (аймалин, дизопирамид, прокаинамид, хинидин). Действие этих ЛС характеризуется выраженным угнетением фазы быстрой деполяризации (фазы 0) за счет блокады натриевых каналов как основного эффекта наряду с замедлением процессов реполяризации за счет угнетения выходящих калиевых токов. Это приводит к замедлению проведения в тканях с «быстрым ответом» (в системе Гиса—Пуркинье, миокарде предсердий и желудочков), к увеличению продолжительности потенциала действия и, как следствие последнего, к удлинению рефрактерных периодов. Перечисленные эффекты могут проявляться на ЭКГ в виде удлинения интервалов P—Q, комплексов QRS и увеличения, нередко выраженного, продолжительности скорректированного интервала Q—Tс. ЛС IA класса характеризуются умеренной кинетикой связывания с натриевыми каналами, занимающей промежуточное положение между подклассами IB и IC. Хинидин и особенно дизопирамид обладают выраженной сопутствующей холинолитической активностью, что может приводить, несмотря на угнетение фазы спонтанной диастолической деполяризации, к возникновению относительной синусовой тахикардии. Хинидин про-

являет еще и α -блокирующую активность, поэтому его прием сопряжен с риском развития артериальной гипотонии. ААС IА класса в высоких дозах дают отрицательный инотропный эффект и могут обусловить развитие или утяжеление сердечной недостаточности.

IV класс (лидокаин, мексилетин, фенитоин). Эти ЛС, в отличие от ЛС IА класса, практически не влияют на скорость деполяризации в миокарде предсердий. Еще одной особенностью является то, что выраженность их действия на скорость фазы 0 клеток системы Гиса—Пуркинье и миокарда желудочков зависит от степени поражения этих тканей. При неизменном миокарде этот эффект проявляется слабо, и наоборот, при органических изменениях мышцы сердца (вследствие ишемической болезни сердца или кардиомиопатии) обнаруживается выраженное угнетение фазы быстрой деполяризации, обусловленное тем же механизмом блокады натриевых каналов на мембранах клеток. Еще одним принципиальным отличием действия этих ЛС от ЛС IА класса является укорочение потенциала действия. Временные интервалы ЭКГ практически не изменяются при использовании ЛС IV класса. Эти ЛС характеризуются быстрой кинетикой связывания с натриевыми каналами, и поэтому для них не характерно развитие феномена частотной зависимости.

IC класс (лаптаконитина гидробромид, пропafenон, этацизин, морацизин). Отличительной особенностью действия этих ЛС является резко выраженное (максимальное среди всех представителей I класса) угнетение фазы 0 в тканях с «быстрым ответом» в отсутствие выраженного влияния на длительность их потенциала действия. Вследствие этого значительно замедляется проведение электрического импульса в системе Гиса—Пуркинье, миокарде предсердий и желудочков, при том, что продолжительность рефрактерных периодов этих тканей практически не изменяется. Кроме того, ЛС этого класса блокируют кальциевые каналы (эффект IV класса, *см. ниже*), т.е. замедляют деполяризацию и скорость

проведения в тканях с «медленным ответом», какими являются СА- и АВ-узлы. При этом существенно угнетаются возбудимость и автоматизм. Применение антиаритмических ЛС IC класса сопровождается выраженным удлинением интервалов P—Q и комплексов QRS на ЭКГ в отсутствие значимых изменений длительности Q—Tс. ЛС IC класса характеризуются самой медленной кинетикой связывания с натриевыми каналами, и поэтому они наиболее ярко демонстрируют проявления феномена частотной зависимости.

Морацизин и лаптаконитина гидробромид отнесены к классу IC с некоторыми оговорками из-за отсутствия определенности в полном соответствии этому классу. Так, морацизин по степени выраженности блокады натриевых каналов и угнетения проведения в тканях с «быстрым ответом», т.е. по основному электрофизиологическому эффекту, соответствует характеристике IC класса, а по кинетике связывания с натриевыми каналами ближе к IV классу.

Пропафенон обладает сопутствующей β -блокирующей активностью, а лаптаконитина гидробромид, напротив, является агонистом β -рецепторов.

ААС II класса (β -блокаторы)

Основным свойством ЛС этого класса является способность блокировать симпатические влияния на сердце. Целесообразность их выделения в отдельную группу (класс) обосновывается хорошо известными сведениями о том, что повышение активности симпатической нервной системы может служить важным фактором возникновения различного рода нарушений сердечного ритма. И наоборот, блокада эффектов симпатических нейромедиаторов может уменьшать количество или полностью устранять некоторые сердечные аритмии, наблюдаемые в экспериментальных и клинических условиях.

Основным электрофизиологическим эффектом β -блокаторов является замедление фазы спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4), т.е. угнетение автоматической активности прежде всего

пейсмейкерных клеток СА-узла, что проявляется снижением частоты ритма сердца. Наиболее ярко это действие реализуется в случаях повышенной активности катехоламинов, в условиях физического или эмоционального стресса. В обычных дозах β -блокаторы не оказывают значимого влияния на скорость деполяризации и величины рефрактерных периодов здоровых клеток миокарда предсердий, желудочков и системы Гиса—Пуркинье. По этой причине ЛС, относящиеся к данному классу, обычно демонстрируют низкий уровень антиаритмической эффективности в отношении предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца. Исключения составляют те ситуации, когда появление нарушений ритма сердца обусловлено повышением симпатической активности, например, при острой ишемии миокарда или врожденных, так называемых, адренергически зависимых синдромах удлиненного интервала Q—T. В этих условиях β -блокаторы способны укорачивать потенциал действия.

В высоких концентрациях, которые не достигаются при использовании доз, принятых для клинического применения, β -блокаторы оказывают блокирующее действие на натриевые каналы, замедляя тем самым фазу быстрой деполяризации, и демонстрируют таким образом свойства ЛС I класса.

Средства, относящиеся ко II классу, не оказывают прямого воздействия на кальциевые каналы клеточных мембран. Вместе с тем, как указывалось выше, интенсивность медленного входящего тока ионов кальция существенно зависит от активности симпатических влияний на сердце. Ингибирование этих влияний с помощью β -блокаторов приводит к угнетению кальциевого тока и, таким образом, к снижению скорости деполяризации и проведения, в тканях с «медленным ответом», прежде всего в АВ-узле.

Электрокардиографические изменения, соответствующие представленным выше электрофизиологическим эффектам ЛС II класса, наряду со снижением частоты синусового ритма, включают в себя возможное удлинение интервала

P—Q в отсутствие динамики комплексов QRS и интервалов Q—T. У пациентов с врожденными (адренергически зависимыми) синдромами удлиненного интервала Q—T β -блокаторы могут вызывать его укорочение.

ААС III класса (амиодарон, бретилия тозилат, нибентан, соталол)

Исключительным свойством ЛС и главным признаком, определяющим их включение в данный класс, является способность к существенному замедлению реполяризации без изменения скорости деполяризации. Это действие обнаруживается как в отношении тканей с «быстрым ответом» (миокард предсердий и желудочков, система Гиса—Пуркинье), так и в отношении тканей с «медленным ответом» (АВ-узел). Удлинение реполяризации под действием этих ЛС приводит к значительному увеличению продолжительности потенциала действия и соответствующему возрастанию значений рефрактерных периодов. В то же время ЛС, относящиеся к III классу, не угнетают проведение импульса из-за отсутствия влияния на скорость деполяризации. Такой характер действия реализуется через блокаду выходящих калиевых токов, участвующих в формировании фаз 2 и 3 реполяризации.

В настоящее время не существует так называемых чистых ЛС III класса, действие которых ограничивалось бы представленными выше электрофизиологическими эффектами:

- Амиодарон несет в себе признаки всех 4 классов ААС. Доминирующим электрофизиологическим эффектом этого ЛС, определяющим его принадлежность к III классу, является существенное удлинение потенциала действия (увеличение рефрактерности) за счет замедления процессов реполяризации, что достигается блокадой выхода ионов калия во время фаз 2 и 3. Он обладает также умеренно выраженной способностью блокировать натриевые каналы (эффект I класса). Кроме того, ЛС демонстрирует симпатолитическую активность, реализующуюся через блокаду как β -рецепторов (эффект II класса),

так и α -рецепторов. Блокада β -рецепторов обеспечивает замедление спонтанной диастолической деполяризации (фазы 4), т.е. угнетение автоматизма прежде всего в клетках СА-узла, что приводит к снижению частоты ритма сердца. Из-за наличия йода в химической структуре амиодарона это ЛС может оказывать влияние на секреторную функцию щитовидной железы. В таком случае усиление секреции гормонов наблюдается значительно реже, чем снижение. Последнее, с одной стороны, может потенцировать проявления симпатолитической активности ЛС, а с другой стороны, служить дополнительным фактором реализации основного электрофизиологического действия, так как известно, что гипотиреоз сопровождается замедлением реполяризации. Амиодарон блокирует кальциевые каналы (эффект IV класса, *см. ниже*). Этот прямой эффект усиливается за счет β -блокирующей активности ЛС. В результате замедляются деполяризация и проведение в тканях с «медленным ответом», прежде всего в АВ-узле.

- Соталол обладает ярко выраженной неселективной β -блокирующей активностью. Вследствие этого он, подобно амиодарону, подавляет автоматизм СА-узла и угнетает проведение по АВ-узлу.

На ЭКГ эффекты амиодарона и соталола, помимо снижения частоты работы СА-узла, проявляются значительным увеличением продолжительности интервалов Q—Tс, P—Q при неменяющейся длительности комплекса QRS.

Новый отечественный ААС III класса **нибентан** не имеет эффектов β -блокатора и поэтому, в отличие от амиодарона и соталола, не оказывает значимого влияния на частоту синусового ритма и длительность интервала P—Q. Этот ЛС существует только в форме для внутривенного введения и является высокоэффективным средством купирования наджелудочковых тахикардий. Имеются данные о наличии у нибентана холинолитических свойств.

Замедление реполяризации и связанное с этим удлинение интервала Q—T может быть сопряжено с появлением ран-

них постдеполяризаций, способных служить пусковым фактором (триггером) полиморфной «пируэтной» желудочковой тахикардии. Это положение в равной степени справедливо и для ЛС IA класса.

ААС IV класса (антагонисты кальция)

К нему относятся верапамил и дилтиазем. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда не обладают антиаритмической активностью.

Уникальной особенностью действия этих ЛС является избирательное блокирование кальциевых каналов на мембранах клеток. С этим связано угнетение деполяризации и замедление проведения в тканях с «медленным ответом», прежде всего в АВ-узле. В терапевтических дозах ЛС IV класса не дают эффектов, свойственных ЛС I, II и III классов. Таким образом, действие антагонистов кальция замыкается на уровне АВ-узла, угнетение проведения по которому отражается на ЭКГ в виде удлинения интервала P—Q, при том что другие временные показатели не изменяются. Антагонисты кальция способны угнетать фазу спонтанной диастолической деполяризации (фазу 4), подавляя тем самым автоматизм, прежде всего СА-узла. Однако выраженность этого эффекта не сопоставима с тем, что демонстрируют β -блокаторы.

Фармакокинетика

В **таблице 13.2** приведены показатели фармакокинетики наиболее распространенных ААС.

■ *Описания фармакокинетики отдельных ААС см. в разделе III.*

Место в терапии

ААС используются для лечения нарушений сердечного ритма.

ААС I класса

Подгруппа IA. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин прежде всего используют для купирования фибрилля-

Таблица 13.2. Основные фармакокинетические параметры ААС

ААС	Всасывание/ биодоступ- ность (БД)	T _{max}	T _{1/2}	Связь с белка- ми, %	Основной путь экс- креции	Экскреция поч- ками в неизме- ненном виде, %
Аймалин	Всасывается плохо	—	15 ч	?	Печеноч- ный	?
Лаптаконитина гидробромид	БД 39%	?	1—1,12 ч	?	?	?
Амиодарон	Всасывание около 50%	—	2—4 нед	98	?	1
Бретилия тозилат	БД низкая	—	4—17 ч	—	Почечный	Высокая
Верапамил	БД 10—20%	—	5 ч	90	Печеночный	Низкая
Дизопирамид	БД 70—85%	0,5—3 ч	5—6 ч	35—95	Почечный	40—60
Лидокаин	Всасывается плохо	—	108 мин	40—80	Печеночный	5—20
Мексилетин	БД 80—87%	2 ч	12 ч	50—70	Печеночный	10
Новокаинамид	БД 85%	1 ч (внутри) 15—60 мин (в/м)	2,5—4,7 ч	15	Почечный	50—80
Пропафенон	БД 50%	?	5 ч	?	Печеночный	?
Пропранолол Другие β-блокаторы ¹	БД 40%	?	2,5—4,5 ч (в/в)	9—96	5	
Фенитоин	БД 98%	?	8—60 ч	88—96	Печеночный	5
Хинидин	БД 70—80% (внутри) 85—90% (в/м)	1—3 ч (натощак) 3—6 ч (пос- ле еды) 1,5—2 ч (в/м)	7,3 ± 0,3ч	80—90	Печеноч- ный	20 (зависит от pH мочи)
Этализин	БД 20%	?	100 мин (в/в) 134 мин (внутри)	?	?	?
Морацизин	БД 38%	?	90 мин (в/в) 94 мин (внутри)	?	Печеноч- ный	?

«?» — точные данные отсутствуют.

¹ См. гл. 5. «Антигипертензивные средства центрального действия».

ции предсердий (ФП) и профилактики ее рецидивов, лечения трепетания предсердий (малоэффективны), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии,

частой предсердной и желудочковой экстрасистолы, желудочковой тахикардии. Эффективность этих ЛС для купирования недавно возникшего парок-

ксия ФП высока, однако использование их для профилактики повторных пароксизмов не может предотвратить рецидивов аритмии более чем у половины больных.

Подгруппа IB. Лидокаин, мексилетин, фенитоин применяют для лечения желудочковой экстрасистолии у больных инфарктом миокарда. Они относятся к ЛС выбора для лечения желудочковой экстрасистолии вследствие гликозидной интоксикации. Кроме того, эти ЛС используют при аритмиях центрального происхождения и нарушениях сердечного ритма, возникающих при анестезии и операциях на сердце.

Подгруппа IC. Мораизин, этазин, пропафенон, лаптаконитин гидробромид используют как для профилактики, так и для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. Их эффективность сравнима с эффективностью ЛС IA класса.

ААС II класса

Пропранолол и другие β -блокаторы используют прежде всего для лечения наджелудочковой экстрасистолии и тахикардии, а также синусовой тахикардии при гипертиреозе или гиперкинетическом синдроме. У больных, перенесших ИМ, эти ЛС обычно не уменьшают количество желудочковых экстрасистол, позволяя уменьшить частоту внезапной смерти. Поэтому эти ЛС считают неотъемлемой частью терапии таких больных.

Другие показания. β -Блокаторы имеют широкую область применения и могут использоваться для лечения стенокардии, острого ИМ, артериальной гипертонии, а также сердечной недостаточности.

ААС III класса

Эти ЛС (прежде всего амиодарон и соталол) являются наиболее эффективными средствами для лечения желудочковых нарушений ритма, в том числе опасных для жизни. Учитывая широкую распространенность побочных эффектов, в особенности при лечении амиодароном, эти ЛС используют только у больных с опасными

для жизни, прогностически неблагоприятными аритмиями (например, устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардией или после реанимации по поводу аритмической клинической смерти у больных с органической патологией миокарда).

ААС IV класса

Эти ЛС чаще всего используют при наджелудочковых тахикардии и экстрасистолии. Верапамил — эффективное средство купирования пароксизмальной реципрокной наджелудочковой тахикардии. Однако его практически не используют для лечения ФП.

Другие показания. Антагонисты кальция группы верапамила могут также использоваться для лечения стенокардии и АГ, особенно у больных с противопоказаниями к назначению β -блокаторов.

Побочные эффекты и переносимость

ААС отличаются плохой переносимостью: примерно у 30—40% больных, принимающих ААС, их приходится отменять из-за побочных явлений.

Все ААС в той или иной степени оказывают аритмогенное действие, т.е. способны вызывать нарушения ритма сердца, в том числе опасные для жизни. Так, получены данные о том, что лечение рецидивирующей желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков с помощью ААС в 7% случаев приводит к появлению новых форм аритмий. Чаще всего полиморфную желудочковую тахикардию вызывает хинидин, иногда — прокаинамид, дизопирамид, амиодарон и соталол. Аритмогенное действие обычно проявляется в первые несколько суток после назначения ЛС или увеличения его дозы, однако оно может проявиться и в более поздние сроки (особенно при назначении ЛС класса IC).

Подгруппа IA. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин. Помимо аритмогенного действия, характерен целый ряд побочных эффектов:

- **желудочно-кишечные** — тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени;
- **аллергические реакции** — лихорадка, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия;
- **кардиальные** — сердечная недостаточность, АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса;
- **побочное действие на ЦНС** — двоение в глазах, головные боли.

Подгруппа IV. Лидокаин, мексилетин, фенитоин относительно хорошо переносятся. Основными побочными действиями являются головокружение, сонливость, судороги, снижение АД, снижение сократимости миокарда (лидокаин), гиперплазия десен и гипертрихоз (фенитоин), нарушения кроветворения (фенитоин).

Подгруппа IC. Морацизин, этацизин, пропафенон, лаппаконитина гидробромид могут оказывать неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт, вызывая тошноту, рвоту, иногда внутрипеченочный холестаз. Побочное действие на ЦНС включает головные боли, нарушения зрения, вкуса, парестезии, нарушения координации.

AAC II класса. Пропранолол и другие β -блокаторы вызывают характерные для ЛС этого класса брадикардию, нарушения проводимости, снижение сократимости миокарда, а кроме того разбитость, утомляемость, нарушения сна, бронхоспазм, нарушения периферического кровотока у больных с атеросклеротическими изменениями сосудов нижних конечностей, нарушения углеводного обмена у лиц с сахарным диабетом, иногда обострение псориаза.

AAC III класса. Амiodарон и соталол — наиболее эффективные AAC, дающие клинически наиболее значимые побочные эффекты (особенно амiodарон). При терапии амiodароном возможны такие осложнения, как легочный фиброз (потенциально летальное побочное действие), гепатит, периферическая нейропатия, фотосенсибилизация, нарушение функции щитовидной железы (за счет входя-

щего в структуру амiodарона йода), отложения пигмента в роговице. Все это наряду с относительно частым аритмогенным действием значительно сужает показания к применению амiodарона.

AAC IV класса. Верапамил и дилтиазем относительно хорошо переносятся, тем не менее их применение сопряжено с риском развития таких побочных эффектов, как нарушения проводимости и брадикардия, снижение АД и сердечного выброса, а также запор, тошнота, головокружение и головная боль.

Противопоказания и предостережения

Большинство AAC противопоказаны больным с выраженной брадикардией и артериальной гипотонией, АВ-блокадой II степени II типа и III степени, тяжелой сердечной недостаточностью (исключение — β -блокаторы, дозы которых тщательно подбирают при назначении больным даже с сердечной недостаточностью IV функционального класса), удлинением интервала Q—Tс, синдромом слабости синусного узла, бронхиальной астмой (для β -блокаторов).

■ *Другие противопоказания и особенности применения AAC см. в разделе III.*

Взаимодействия

Обычно не используют комбинации различных AAC, так как это, как правило, не увеличивает эффективность лечения, но приводит к увеличению частоты и выраженности побочных эффектов.

Литература

Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум паблишинг, 2001.

Глава 14. Средства, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов

Антикоагулянты прямого действия

Нефракционированный (стандартный) гепарин	154
Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины	162
Фондапаринукс натрия	167
Ингибиторы тромбина прямого действия	168

Антикоагулянты непрямого действия

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота	176
Производные тиенопиридина	180
Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	183

Фибринолитики

ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов, используют для предотвращения тромботических осложнений, подавления продолжающегося тромбообразования и воздействия на образовавшийся тромб.

К основным группам антитромботических ЛС относятся:

- **Антикоагулянты** — ЛС, воздействующие на плазменные факторы свертывания крови и в конечном итоге противодействующие влиянию тромбина на фибрин. Антикоагулянты препятствуют тромбообразованию; при этом образовавшийся тромб может подвергнуться обратному развитию за счет активации эндогенного фибринолиза.
- **Антиагреганты** — ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов.
- **Фибринолитики** — ЛС, разрушающие фибрин, входящий в состав недавно возникшего тромба. Использование фибринолитиков не предупреждает дальнейшего тромбообразования и может привести к увеличению образования тромбина и усилению агрегации тромбоцитов.

Антикоагулянты

Антикоагулянты прямого действия нейтрализуют плазменные факторы свертывания крови непосредственно или в комплексе с эндогенными кофакторами (табл. 14.1). Часть из них влияют только на один фактор свертывания, другие действуют не столь избирательно (селективно). ЛС, нейтрализующие тромбин, называют ингибиторами тромбина, или антитромбинами. Антикоагулянты, действующие на более ранние этапы свертывания крови, уменьшают количество образующихся молекул тромбина.

В настоящее время на практике широко используются гепарин и в меньшей степени селективные ингибиторы тромбина прямого действия. Они вводятся парентерально и являются ЛС выбора, если есть необходимость в быстром наступлении эффекта.

Гепарин — антикоагулянт прямого действия, синтезируемый тучными клетками (лаброцитами), базофилами, а также клетками других линий. Наряду с нефракционированным (стандартным) гепарином (НФГ) существуют фракционированные (низкомолекуляр-

Таблица 14.1. Наиболее изученные антикоагулянты прямого действия

Точка приложения действия	Антикоагулянты, действующие непосредственно ¹	Антикоагулянты, нуждающиеся в кофакторах
Фактор VIIa	Фактор VIIa с блокированной активной областью (VIIai)	
Комплекс тканевого фактора и фактора VIIa свертывания крови	Ингибитор пути тканевого фактора Рекомбинантный антикоагулянтный белок нематоды c2 (NAPc2)	
Факторы Va и VIIIa	Активированный белок C	
Фактор Ха	DX-9065a DPS 906 Антистатин	Синтетические пентасахариды (фондапаринукс натрия, идрапаринукс)
Факторы IIa, IXa, Ха, XIa и XIIa		Гепарин Данапароид ²
Фактор IIa (тромбин)	Бивалентные (гирудин, бивалирудин) Блокаторы активной области тромбина (аргатробан, иногатран, ксимелагатран, мелагатран, эфегатран)	Дерматана сульфат

¹ Антикоагулянты, образующие соединение с факторами свертывания крови.

² Смесь низкомолекулярных гликозамингликанов и дерматана сульфата.

ные) гепарины (НМГ), получаемые в результате деполимеризации нефракционированного гепарина.

Антикоагулянты непрямого действия уменьшают содержание полноценно функционирующих факторов свертывания крови, нарушая их синтез в печени за счет блокады биотрансформации витамина К. На практике это пока единственные антикоагулянты для приема внутрь.

Антиагреганты

Антитромбоцитарными свойствами обладают многие ЛС. Однако из-за недостаточно выраженного антиагрегантного действия далеко не все из них можно применять для профилактики и лечения сердечно-со-

судистых заболеваний. На практике используют ЛС с наиболее хорошо доказанной клинической эффективностью — ацетилсалициловую кислоту, производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин) и блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для внутривенного введения (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Значительно реже назначают дипиридамол (преимущественно лекарственную форму пролонгированного действия с улучшенной биодоступностью), трифузал (в некоторых странах) и цилостазол (в некоторых странах).

Механизмы действия ЛС, обладающих антитромбоцитарными свойствами, следующие:

ЛС	Механизм действия
Повышение содержания циклических нуклеотидов	
Простагландин E ₁	Активация аденилатциклазы
Простагландин I ₂	

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ЛС	Механизм действия
Теofilлин Дипиридамол Цилостазол	Угнетение фосфодиэстеразы
Оксид азота Нитраты Молсидомин	Активация гуанилатциклазы
Влияние на метаболизм арахидоновой кислоты	
Ацетилсалициловая кислота Трифурзал Сульфинпиразон Индометацин Ибупрофен Фенилбутазон ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты	Угнетение циклооксигеназы: необратимое обратимое
Дазоксiben Озагрел	Угнетение тромбоксансинтазы
Ридогрел	Блокада рецептора тромбоксана A ₂
Влияние на активацию рецепторов	
Клопидогрел Тиклопидин	Блокада рецептора АДФ
Пептидные антагонисты	Блокада рецептора тромбина
Кетансерин	Блокада рецептора серотонина
Угнетение агрегации тромбоцитов	
Абциксимаб Ламифибан Тирофибан Эптифибатид	Блокада гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов
Угнетение адгезии тромбоцитов	
Рекомбинантный фрагмент фактора фон Виллебранда	Блокада рецепторов фактора фон Виллебранда (гликопротеинов Ib-V-IX)
Антитела Пептиды	Блокада рецепторов коллагена ($\alpha_2\beta_1$)

Фармакологические свойства некоторых антиагрегационных ЛС для приема внутрь представлены в **таблице 14.2.**

Таблица 14.2. Фармакологические свойства широко используемых антитромбоцитарных ЛС для приема внутрь

Характеристика	Ацетилсалициловая кислота ¹	Тиклопидин	Клопидогрел
Биодоступность, %	40—50	80—90	Более 50
Связывание с белками, %	50—80	Более 98	94—98
T _{1/2} в плазме крови	15—20 мин	8—12 ч (однократный прием); 96 ч (применение 14 сут)	7—8 ч
Начало заметного угнетения агрегации тромбоцитов	Минуты	2-е сутки ³	Первые 2 ч после нагрузочной дозы 300—600 мг; 2-е сутки в дозе 75 мг/сут
Максимальное угнетение агрегации тромбоцитов	Через 1—2 ч ²	3—7 сут ³	2—5 ч после нагрузочной дозы 400—600 мг ⁴ ; 3—7 сут в дозе 75 мг/сут

¹ Для лекарственных форм, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

² Кроме низких доз.

³ Для дозы 250 мг 2 р/сут; при использовании нагрузочной (ударной) дозы наступает быстрее.

⁴ При использовании нагрузочной (ударной) дозы 300 мг может потребоваться больше времени.

Нефракционированный (стандартный) гепарин

Указатель описаний ЛС

Гепарин натрий 626
 Гепарин
 нефракционированный

Нефракционированный гепарин экстрагируют из органов домашних животных (в основном из слизистой оболочки кишечника свиней и бычьих легких). Он представляется собой смесь сульфатированных полисахаридов (гликозамингликанов) разной молекулярной массы (от примерно 3000 до 30 000 Да, в среднем около 15 000 Да).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Около 1/3 полисахаридов, входящих в состав НФГ, способны связываться с антитромбином III, значительно увеличивая его способность инактивировать ряд факторов свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa). Наиболее чувствительны к инаktivации комплексом гепарина и антитромбина III фактор свертывания крови Xa и особенно IIa (тромбин). Полисахариды способны отщепляться от образовавшегося комплекса антитромбина III с фактором свертывания крови и взаимодействовать с новыми молекулами анти-тромбина.

Для инаktivации фактора Xa достаточно связи с анти-тромбином III участка молекулы гепарина, содержащего уникальную последовательность из 5 моносахаридов (пентасахарид). Для инаktivация тромбина требуется образование связи молекулы гепарина как с анти-тромбином III, так и с тромбином при участии еще как минимум 13 моносахаридов. Соответственно молекулы, содержащие менее 18 моносахаридов, не способны катализировать инаktivацию тромбина. Отношение активности против фактора Xa (анти-Xa) к активности против фактора IIa (анти-IIa) у НФГ составляет 1:1.

Вне зависимости от сродства к анти-тромбину III в высоких концентрациях НФГ связывается с кофактором гепарина II, способствуя инаktivации тромбина.

Другие особенности действия НФГ:

- стимуляция выделения ингибитора пути тканевого фактора, обладающего антикоагулянтными свойствами;
- инаktivация фактора фон Виллебранда, оказывающего проагрегантное действие;
- угнетение формирования остеобластов и стимуляция остеокластов (возможность развития остеопороза);
- стимуляция высвобождения липопротеинлипазы.

Кроме того, НФГ способен как усилить, так и подавить агрегацию тромбоцитов, а также увеличить проницаемость сосудистой стенки. Соответственно существует потенциальная возможность возникновения кровотечений, не связанных с антикоагулянтным действием препарата.

Фармакокинетика

После внутривенного болюсного введения действие начинается немедленно, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 60 мин (30—150 мин в зависимости от дозы).

При подкожном введении биодоступность колеблется от 10 до 40%, препарат начинает действовать примерно через 20—30 мин, $T_{1/2}$ зависит от дозы и составляет в среднем 90 мин (60—120 мин).

При использовании терапевтических доз выведение НФГ из организма осуществляется преимущественно за счет быстрого насыщаемого зависимо от дозы механизма (соединение с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов с последующей деполимеризацией). Поэтому увеличение интенсивности и длительности антикоагуляции происходит непропорционально повышению дозы препарата. $T_{1/2}$ зависит также от функции печени, почек, наличия некоторых заболеваний, например тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), инфекции. Клиренс высокомолекулярных молекул НФГ осуществляется быстрее клиренса полисахаридов, обладающих низким молекулярным весом.

Из-за выраженного отрицательного заряда НФГ неспецифически связывается с белками плазмы крови (включая белки острой фазы, тромбоцитарный фактор 4 и фактор фон Виллебранда), эндотелиальными клетками и макрофагами. Это является причиной изменчивого и непредсказуемого антикоагулянтного действия и части случаев резистентности к препарату.

Особенности фармакокинетики и непостоянная антитромботическая активность различных партий НФГ определяют необходимость коагулологического

контроля при индивидуальном подборе дозы препарата.

Место в терапии

Особенности дозирования

Устойчивое антитромботическое действие НФГ поддерживают с помощью постоянной внутривенной инфузии или подкожных инъекций (в дозах, достаточных для преодоления низкой биодоступности). Для быстрого создания необходимой концентрации препарата в крови используют внутривенное болюсное введение. Учет массы тела при выборе начальной дозы позволяет уменьшить риск достижения чрезмерного уровня антикоагуляции в начале лечения.

Способы коагулологического контроля при индивидуальном подборе дозы НФГ

- При использовании лечебных и высоких профилактических доз НФГ в широкой врачебной практике определяют **активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)**, обычно коррелирующее с концентрацией препарата в крови от 0,1 до 1 ЕД/мл. Абсолютные значения АЧТВ (в секундах) зависят от чувствительности реактива и особенностей методики определения, поэтому учитывают его относительное увеличение по отношению к нормальным (контрольным) значениям для конкретной лаборатории.
- При применении более высоких доз НФГ во время инвазивных внутрисосудистых вмешательств, гемодиализа, искусственного кровообращения определяют активированное время свертывания (АВС) крови, которое линейно увеличивается при нарастании концентрации препарата в крови от 1 до 5 ЕД/мл. Учитывают абсолютные значения показателя (в секундах).
- Менее доступное определение анти-Ха активности в крови, точнее характеризующее концентрацию НФГ, может потребоваться при резистентности к НФГ, антифосфолипидном синдроме (циркулирующий антикоагулянт удлиняет АЧТВ).

Способы дозирования НФГ

Непрерывная внутривенная инфузия под контролем АЧТВ является методом выбора, если требуется поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции. Инфузию начинают после внутривенного введения болюса НФГ. В дальнейшем скорость инфузии (дозу) НФГ изменяют в зависимости от достигнутого АЧТВ. Обычно стремятся к увеличению АЧТВ в 1,5—2,5 раза по отношению к нормальному (контрольному) для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Вместе с тем есть свидетельства, что для большинства современных реактивов терапевтическому уровню НФГ в крови соответствует увеличение АЧТВ в 2,0—3,5 раза по отношению к нормальному. Однако прежде чем отступать от существующих рекомендаций, рекомендуют установить соответствие между изменениями АЧТВ и степенью угнетения фактора Ха свертывания крови для конкретной лаборатории с учетом применяемого реактива, оборудования и препарата НФГ.

В начале введения НФГ и после любого изменения его дозы АЧТВ необходимо определять каждые 6 ч. Переходить на более редкие определения АЧТВ (1 раз в 24 ч) можно не ранее, чем в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения показателя. АЧТВ целесообразно оценить также до начала введения НФГ, однако откладывать введение ЛС до получения результата не следует.

Способы избежать чрезмерного уровня антикоагуляции в начале введения НФГ

- Выбор дозы болюса и начальной скорости инфузии с учетом массы тела больного.
- Введение ограничения максимальной дозы болюса и начальной скорости инфузии.
- Первое определение АЧТВ через 3—4 ч после начала инфузии.

Для облегчения подбора дозы НФГ при его внутривенной инфузии используют протоколы (номограммы), регламентирующие характер изменения дозы препарата в зависимости от достигнутых значений АЧТВ. Абсолютные значения АЧТВ в каждой из номограмм необходимо рассчитать с учетом нормальных (контрольных) значений для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Одна из номограмм, разработанных для лечения ТЭЛА, приведена ниже (табл. 14.3).

У некоторых больных для поддержания терапевтических значений АЧТВ могут потребоваться более высокие, чем обычно, дозы НФГ. В случаях, когда приходится использовать суточную дозу, превышающую 35 000 ЕД, говорят о резистентности к НФГ. Этот феномен может быть связан как с уменьшением антитромботического действия НФГ, так и с пониженной способностью АЧТВ отражать содержание НФГ в крови (например, при высоком уровне фактора свертывания крови VIII, который уменьшает ответ АЧТВ, не затрагивая антитромботического действия НФГ).

Таблица 14.3. Номограмма подбора дозы НФГ с использованием относительных изменений АЧТВ

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы, ЕД/кг × ч	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Менее 1,2 контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	6 ч
1,2—1,5 контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	6 ч
1,5—2,3 контрольной величины	0	0	6 ч ¹
2,3—3,0 контрольной величины	–2	0	6 ч
Более 3,0 контрольной величины	–3	Прекращение на 1 ч	6 ч

¹ В первые 24 ч повторять каждые 6 ч; в дальнейшем, если АЧТВ не выходит за терапевтические границы, перейти на определение 1 р/сут (каждое утро).

Причины резистентности к НФГ:

- дефицит антитромбина III;
- увеличенный клиренс НФГ;
- повышенное содержание белков, связывающих НФГ, включая фибриноген (в ответ на острое заболевание, беременность) и тромбоцитарный фактор 4;
- повышенный уровень фактора свертывания крови VIII;
- взаимодействие с аprotинином;
- взаимодействие с нитроглицерином.

При выявлении лабораторной резистентности к НФГ его дозу рекомендуют подбирать, ориентируясь на анти-Ха активность препарата в крови. Терапевтическим считается уровень 0,3—0,7 МЕ/мл.

Подкожное введение высоких доз НФГ под контролем АЧТВ обычно служит заменой внутривенных инфузий НФГ в случаях, когда требуется поддержание терапевтического уровня антикоагуляции в течение долгого времени; альтернативой является использование антикоагулянтов непрямого действия (АКНД) или лечебной дозы НМГ. Начальная доза составляет 250 ЕД/кг или 17 500 ЕД. В дальнейшем НФГ вводят в дозе от 17 500 до 20 000 ЕД каждые 12 ч; доза подбирается таким образом, чтобы через 6 ч после каждой инъекции сохранялись терапевтические значения АЧТВ. Однако из-за особенностей фармакокинетики добиться поддержания достаточного уровня антикоагуляции с помощью подкожных введений НФГ трудно. При устойчивых терапевтических значениях АЧТВ контроль рекомендуют осуществлять от 2 р/нед до 1 р/2 нед.

Подкожное введение средних доз НФГ, подобранных по АЧТВ, обычно используют для профилактики тромбозов глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) у больных из группы высокого риска. Рекомендуют двух- или трехкратное введение препарата в начальной дозе примерно 3500 ЕД с последующим ее изменением на ± 500 ЕД в зависимости от АЧТВ. Цель состоит в поддержании АЧТВ посередине между инъекциями на верхней границе нормы (как минимум в 1,5 выше нормального для конкретной лаборатории) или уровня анти-Ха активности в крови 0,1—0,3 МЕ/мл.

Подкожное введение низких доз НФГ используют для профилактики ТГВ. НФГ вводят по 5000 ЕД 2—3 р/сут; при инфаркте миокарда (ИМ) показана также эффективность дозы 7500 ЕД 2 р/сут. Контроль АЧТВ не требуется.

Для профилактики тромбообразования в просвете катетеров, помещенных в просвет крупных сосудов, их периодически промывают небольшими порциями раствора, содержащего НФГ в дозе 100 ЕД/мл или постоянно вводят раствор, содержащий НФГ в дозе 0,5—1 ЕД/мл. Контроль АЧТВ не требуется.

Внутривенное болюсное введение высоких доз НФГ под контролем АВС крови используют для предотвращения тромбообразования при инвазивных вмешательствах. Действия препарата обычно хватает для выполнения недлительных процедур (например, ангиопластики, стентирования коронарных артерий); при увеличении их длительности может потребоваться введение дополнительных болюсов или начало внутривенной инфузии НФГ.

Показания

- Инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Подготовка к кардиоверсии при мерцании или трепетании предсердий.
- Профилактика и лечение ТГВ и ТЭЛА.
- Профилактика и лечение тромботических осложнений при наличии механических искусственных клапанов сердца.
- Профилактика тромботических осложнений при манипуляциях в просвете сосудов, гемодиализе, искусственном кровообращении.
- Предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

Побочные эффекты

Кровотечение

Риск увеличивается при:

- сочетании с другими антитромботическими ЛС;
- использовании слишком высоких доз НФГ;

- наличии потенциального источника кровотечения (недавнее хирургическое вмешательство, язва желудка или двенадцатиперстной кишки с недавним кровотечением и др.);
- бактериальном эндокардите;
- врожденных или приобретенных дефектах гемостаза;
- тромбоцитопении или нарушенной функции тромбоцитов;
- тяжелом заболевании печени;
- почечной недостаточности;
- высоком АД;
- гипертонической или диабетической ретинопатии;
- инвазивных вмешательствах;
- возрасте старше 60 лет, особенно у женщин.

Для своевременного выявления кровотечения необходим активный поиск его признаков, включая регулярное определение содержания гемоглобина и гематокрита. При любом значительном ухудшении состояния больного, получающего НФГ, необходимо определить АЧТВ, содержание гемоглобина и гематокрит.

При возникновении кровотечений во многих случаях достаточно отмены НФГ. Антидотом гепарина является **протамина сульфат**, изготавливаемый из спермы и зрелых тестикул лососевых рыб. Это ЛС вызывает диссоциацию комплекса гепарина с антитромбином III, в результате чего гепарин утрачивает антикоагулянтную активность. 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД анти-IIa и анти-Xa активности НФГ. Из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов (брадикардия, артериальная гипотония вплоть до шока, анафилактические реакции) препарат следует использовать только в случаях, когда требуется немедленное прекращение действия гепарина, вводить только внутривенно медленно, предварительно убедившись в отсутствии гиповолемии, и иметь наготове средства оказания неотложной помощи. $T_{1/2}$ протамина сульфата составляет в среднем 90 мин (60—360 мин). При выборе дозы протамина сульфата необходимо учитывать количество введенного гепарина, способ его введения,

а также время, прошедшее после последней инъекции НФГ. Для контроля за эффективностью устранения эффекта НФГ определяют АЧТВ или АВС крови (для высоких доз НФГ), первоначально не менее чем через 5—15 мин после введения протамина сульфата и далее по необходимости.

Вводят протамина сульфат (1 мг протамина сульфата на 100 ЕД недавно введенного НФГ) в/в медленно как минимум за 1—3 мин, не более 50 мг за каждый 10-минутный период и 100 мг в течение 2 ч, или в виде инфузии. При предшествующей в/в инфузии НФГ необходимо учитывать дозу, введенную за несколько предшествующих часов, поскольку $T_{1/2}$ препарата составляет примерно 60 мин (при скорости инфузии 1250 ЕД/ч требуется приблизительно 30 мг протамина сульфата). Через 30 мин после прекращения в/в введения НФГ используется половинная доза протамина сульфата. После п/к введения НФГ первоначально вводится нагрузочная доза 25—50 мг с инфузией оставшейся расчетной дозы в последующие несколько часов. Доза препарата может корректироваться в зависимости от динамики АЧТВ или АВС крови.

После введения чрезмерных доз протамина сульфата или при слишком раннем прекращении его использования возможно возобновление кровотечений.

Тромбоцитопения, вызванная гепарином

При введении гепарина может возникнуть тромбоцитопения I или II типа (табл. 14.4).

Тромбоцитопения I типа обычно не имеет клинического значения. Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, часто сочетается с тромбозами и является одним из наиболее тяжелых осложнений гепаринотерапии.

Для своевременного выявления тромбоцитопении в начале введения гепарина необходимо контролировать содержание тромбоцитов в крови ежедневно или как минимум на 3—5-е, 7—10-е и 14-е сутки.

Таблица 14.4. Тромбоцитопения, вызванная гепарином

Характеристики	Тип I	Тип II
Частота возникновения, %	Менее 30	1—4
Выраженность тромбоцитопении	Обычно незначительная (не менее $100 \times 10^9/\text{л}$)	Явная
Возникновение после начала введения гепарина	В первые несколько суток	На 5—15-е сутки при первом контакте с гепарином; раньше (иногда через несколько часов) у имевших контакт с гепарином в предшествующие несколько месяцев
Склонность к кровотечениям	Нет	Возможна
Течение	Обычно исчезает самопроизвольно, даже при продолжении введения гепарина	Возможны множественные тромбозы и тромбоэмболии в артериальном и венозном сосудистом русле (20—50% случаев иммунной тромбоцитопении)
Механизм	Неиммунный; возможно, прямая активация тромбоцитов гепарином	Появление антител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4; образовавшиеся иммунные комплексы вызывают активацию и агрегацию тромбоцитов, повреждение эндотелия сосудов и образование тромбина
Лечение	Обычно не требуется	Немедленно прекратить любое использование гепарина (как нефракционированного, так и низкомолекулярного) Использовать ингибиторы тромбина прямого действия (лепирудин, аргатробан) или гепариноид данапароид до восстановления нормального числа тромбоцитов АКНД ¹

¹ АКНД — антикоагулянты непрямого действия. В связи с опасностью протромботического действия АКНД нельзя начинать без одновременного использования ингибиторов тромбина прямого действия (лепирудин, аргатробан) или гепариноида данапароида, а также пока содержание тромбоцитов в крови не превысит $100 \times 10^9/\text{л}$.

Критерии диагностики иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином:

- появление тромбоцитопении во время введения гепарина (независимо от дозы);
- выраженное уменьшение содержания тромбоцитов в крови (менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или более 50% от исходного);
- появление новых тромбозов, тромбоэмболий или некрозов кожи в местах введения гепарина (даже в отсутствие тромбоцитопении);
- отсутствие других причин тромбоцитопении (инфекция, сепсис, сопутствующее лечение, аутоиммунная тромбоцитопения, заболевание костного мозга,

диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гиперспленизм);

- постепенное исчезновение тромбоцитопении после прекращения использования гепарина;
- положительные результаты лабораторных тестов:
 - повышенная активация и агрегация тромбоцитов цитратной плазмы здорового донора или отмытых тромбоцитов в сыворотке или плазме крови больного в присутствии гепарина (тесты активации тромбоцитов) и/или
 - выявление связывания антител с иммобилизованным комплексом тромбоцитарного фактора 4 и гепарина при помощи диагностикума ELISA (антигенные тесты).

Другие побочные эффекты:

- различные проявления аллергии;
- остеопороз (при использовании высоких доз в течение нескольких месяцев);
- гиперкалиемия (за счет угнетения синтеза альдостерона);
- головная боль, озноб, повышение температуры тела;
- тошнота, рвота, запор;
- частая или длительная эрекция;
- повышение уровня АсАТ, АлАТ (обычно бессимптомное, возможна нормализация при продолжении лечения);
- местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, боль, гематома, редко изъязвление, некроз кожи);
- периферическая нейропатия;
- облысение.

Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность.
- Содержание тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе.
- Неконтролируемое активное кровотечение (кроме связанного с наличием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови).
- Предполагаемое внутримозговое кровоизлияние.

У больных старше 60 лет легче возникает передозировка НФГ; у курильщиков и больных сахарным диабетом для достаточного увеличения АЧТВ могут потребоваться более высокие дозы НФГ.

Требуется осторожность при наличии печеночной и/или почечной недостаточности, назначении НФГ одновременно со средствами, усиливающими его антикоагулянтное действие или оказывающих антитромботическое действие. Чтобы уменьшить риск развития геморрагических осложнений, при сочетании с фибринолитиками или блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов используют более низкие дозы НФГ.

При спинальной или эпидуральной анестезии возможно образование гематом, вызывающих паралич. Риск развития этого осложнения особенно высок при сочетании гепарина с другими ЛС, влияющими на гемостаз, а также при повторных или травматичных спинальных пункциях.

В случаях, когда антикоагулянтное действие во время операции нежелательно, внутривенную инфузию НФГ следует прекратить за 4—6 ч до вмешательства и дождаться нормализации АЧТВ. Подкожные инъекции высокой дозы НФГ желательно заранее заменить более управляемой внутривенной инфузией или прекратить за 24 ч до вмешательства. При подкожном введении достаточно высокой дозы НФГ за 12 ч до операции во время нее возможно сохранение некоторого антикоагулянтного эффекта.

Из-за угрозы возникновения гематом гепарин нельзя вводить внутримышечно. Во время использования гепарина нежелательны любые внутримышечные инъекции.

У больных с гипоальдостеронизмом, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, ацидозом, а также при применении калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II повышен риск развития гиперкалиемии. В этих случаях необходимо регулярно определять содержание

калия в крови, особенно при длительном использовании НФГ.

НФГ не проникает через плаценту и в грудное молоко, не тератогенен, однако его применение у беременных и при кормлении грудью возможно только по строгим показаниям и при тщательном наблюдении. В III триместре беременности может потребоваться увеличение дозы НФГ из-за повышенного содержания белков, связывающих гепарин. Внутривенную инфузию НФГ рекомендуют отменить за 4—6 ч, подкожные инъекции — за 12—24 ч до начала стимуляции родовой деятельности или кесарева сечения; гепаринотерапию считают возможным возобновить через 6—12 ч после родоразрешения.

Взаимодействия

- Увеличение риска возникновения кровотечений: другие антитромботические ЛС (антиагреганты, фибринолитики, АКНД), цефалоспорины, пенициллин (парентеральное введение), чеснок, зеленый чай, женьшень, гинкго, конский каштан, некоторые травяные сборы.
- Увеличение антикоагулянтного эффекта: антигистаминные средства, тетрациклин, хинидин, никотин, дигоксин.
- Уменьшение антикоагулянтного действия: нитроглицерин (в высоких дозах).
- Риск развития гиперкалиемии: калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины

Указатель описаний ЛС

Далтепарин натрий	636
Надропарин кальций	718
Ревипарин натрий**	
Тинзапарин натрий	787
Эноксапарин натрий	839
Клексан	682

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. НМГ состоят из смеси полисахаридов более низкой молекулярной массы, которая колеблется от 1000 до 10 000 Да и составляет в среднем 4000—6000 Да. На практике используют в основном далтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия, которые имеют наиболее широкий спектр показаний.

Механизм действия

Механизм влияния на факторы свертывания крови у НМГ и НФГ сходен, однако имеются и некоторые различия:

Отличия НМГ от НФГ	Результат
Более выраженное влияние на фактор Ха, чем на фактор IIa (тромбин)	Более выраженное подавление образования тромбина (инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить образование примерно 50 молекул тромбина)
Угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда	Способность предупредить острофазовое увеличение фактора фон Виллебранда
Более выраженная стимуляция высвобождения ингибитора пути тканевого фактора	Более выраженное комплексное антитромботическое действие
Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4	Меньшая вероятность развития иммунной тромбоцитопении
Меньшее связывание с остеобластами	Меньшая активация остеокластов, более редкое возникновение остеопороза

Фармакокинетика

После внутривенного введения НМГ действие начинается немедленно, максимальная анти-Ха и анти-IIa активность в плазме крови достигается примерно за 5 мин. В зависимости от дозы и препарата повышенная анти-Ха активность может сохраняться в течение 5—

8 ч; анти-Па активность исчезает быстрее (за 2—4 ч).

При подкожном введении биодоступность НМГ составляет 90% и более и превышает таковую НФГ, даже если учитывать только анти-Па активность. Максимальная анти-Ха активность в плазме крови достигается через 3—4 ч и сохраняется повышенной 12 ч и более (зависит от дозы и препарата). Соответственно при применении НМГ для поддержания устойчивого уровня антикоагуляции нет необходимости проводить постоянную внутривенную инфузию; достигнуть желаемого эффекта можно при подкожном введении 1—2 р/сут.

НМГ в значительно меньшей степени, чем НФГ, неспецифически связываются с белками крови, эндотелиальными клетками и макрофагами.

Выведение НМГ осуществляется преимущественно почками (ненасыщаемый линейный механизм элиминации) и не зависит от дозы. При почечной недостаточности клиренс анти-Ха и анти-Па ак-

тивностей в плазме крови уменьшается (особенно выраженные изменения происходят при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). При беременности фармакокинетика НМГ может меняться из-за изменения объема распределения и увеличения клубочковой фильтрации.

Из-за лучшей биодоступности, более длительного $T_{1/2}$ и клиренса, не зависящего от дозы, ответ на введение НМГ более предсказуем, чем на введение НФГ.

Свойства различных НМГ представлены в **таблице 14.5**.

НМГ получают с помощью различных химических процессов; они заметно различаются по составу и биологической активности. Поэтому их рассматривают как отдельные, не взаимозаменяемые ЛС. Соответственно результаты, полученные с одним НМГ, нельзя механически переносить на другие препараты, относящиеся к этой группе. Выбор НМГ и подходы к дозированию должны

Таблица 14.5. Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов¹

Препарат	Способ получения	Средняя молекулярная масса, Да	$T_{1/2}$ в плазме крови, ч ²	Среднее отношение анти-Ха/анти-Па активности	Биодоступность, % ³
Далтепарин натрий	Деполимеризация азотистой кислотой	6000	В/в: 1,8—2,3; п/к: 3—5	2,7	87
Надропарин кальций	Деполимеризация азотистой кислотой	4300	В/в: 2,2—3,55; п/к: 2,3—3,79	3,6	98
Ревипарин натрий	Деполимеризация азотистой кислотой	3900	В/в: 1,2—1,61; п/к: 1,95—5,68	3,5	90
Тинзапарин натрий	Ферментный гидролиз гепариназой	4500	В/в: 1,85; п/к: 3,3	1,9	90
Эноксапарин натрий	Бензилирование с последующим щелочным гидролизом	4500	В/в: 3,8—4,0; п/к: 4,6—5,9	3,8	91

¹ Данные различных источников могут не совпадать.

² У здоровых добровольцев, на основании анти-Ха активности.

³ На основании анти-Ха активности.

основываться на данных об эффективности и безопасности, полученных в клинических исследованиях с каждым конкретным препаратом по каждому конкретному показанию. Кроме того, нельзя рассчитывать эквивалентные дозы препаратов только на основании их анти-Ха активности.

Место в терапии

Особенности дозирования

НМГ дозируют в единицах активности против Ха фактора свертывания крови (анти-Ха МЕ). При введении лечебных доз НМГ может удлиняться АЧТВ, но этот показатель отражает в основном действие препаратов на тромбин и только частично характеризует антитромботическую активность НМГ. Практическое значение влияния НМГ на другие составляющие процесса свертывания крови пока не определено.

С учетом достаточно предсказуемой фармакокинетики полагают, что для выбора лечебной дозы НМГ в большинстве случаев можно ориентироваться только на массу тела больного. Эффективность и безопасность такого подхода продемонстрирована во многих клинических исследованиях. Схема дозирования отдельных НМГ предполагает предварительное внутривенное введение болюса.

Для профилактики венозных тромбозов используют как фиксированные (без учета массы тела), так и подобранные по ней дозы НМГ (особенности дозирования зависят от показания, степени риска и применяемого ЛС).

Имеются данные о возможности проведения внутрисосудистых манипуляций на коронарных артериях после внутривенного болюсного введения НМГ без обязательного контроля достигнутого уровня антикоагуляции.

Определение анти-Ха активности в крови и коррекция дозы могут потребоваться при выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), выраженном

(патологическом) ожирении, а также при беременности.

Рекомендуется поддерживать следующие уровни анти-Ха активности в крови во время максимального действия НМГ (через 4—6 ч после п/к инъекции):

- для профилактического использования низких доз 0,1—0,5 МЕ/мл;
- для лечебных доз, вводимых 2 р/сут, 0,5—1,0 МЕ/мл;
- для лечебных доз, вводимых 1 р/сут, 1,0—2,0 МЕ/мл.

Показания

Существуют некоторые различия в показаниях к применению отдельных НМГ (табл. 14.6).

Побочные эффекты

Кровотечения

Подходы к лечению аналогичны таковым для НФГ.

Антидотом НМГ является протамина сульфат, однако он не способен полностью устранить антитромботическую активность НМГ: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД анти-Ха активности и не более 60% анти-Ха активности НМГ. При выборе дозы протамина сульфата необходимо учитывать количество введенного НМГ, путь его введения, особенности фармакокинетики используемого препарата, а также время, прошедшее после последней инъекции НМГ.

Вводят протамина сульфат в/в медленно (1 мг протамина сульфата на 100 анти-Ха МЕ недавно введенного НМГ) или в виде инфузии. Через 8 ч после п/к введения НМГ можно использовать половинную дозу протамина сульфата, через 12 ч протамина сульфат скорее всего не требуется. Длительное сохранение эффекта НМГ, продолжающего поступать из подкожной клетчатки, делает оправданной инфузию расчетной дозы протамина сульфата в течение нескольких часов или повторное введение половинной дозы при сохраняющемся кровотечении.

Таблица 14.6. Основные области клинического применения низкомолекулярных гепаринов

Показания	Далтепарин натрий	Надропарин кальций	Тинзапарин натрий	Ревипарин натрий	Эноксапарин натрий
Нестабильная стенокардия или ИМ ¹ без подъемов сегментов ST на ЭКГ	+	+			+
Лечение ТГВ ² ; ТЭЛА ³	+	+	+	+	+
Профилактика венозного тромбоза у хирургических больных из группы повышенного риска	+	+	+	+	+
Профилактика венозного тромбоза у нехирургических больных из группы повышенного риска	+	+			+

¹ ИМ — инфаркт миокарда.² ТГВ — тромбоз глубоких вен нижних конечностей.³ ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.**Тромбоцитопения, вызванная гепарином**

Встречается реже, чем при использовании НФГ. НМГ способны реагировать с антителами, образовавшимися при введении НФГ, и поэтому при иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, противопоказаны. Критерии диагностики и подходы к лечению аналогичны описанным для НФГ.

Другие побочные эффекты:

- различные проявления аллергии;
- остеопороз (встречается реже, чем при использовании НФГ);
- гиперкалиемия (за счет угнетения синтеза альдостерона);
- повышение температуры тела;
- тошнота, понос;
- повышение уровней АсАТ, АлАТ (обычно бессимптомное, возможна нормализация при продолжении лечения);
- местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, уплотнение, гематома, редко изъязвление, некроз кожи).

Другие побочные эффекты, свойственные отдельным НМГ, указаны в аннотациях к препаратам.

Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями являются:

- Те же, что для НФГ.
 - Аллергия к продуктам из свинины.
- Предостережения в основном аналогичны таковым для НФГ.

У беременных анти-Ха активность в крови может оказаться ниже, чем ожидалось. Поэтому после назначения лечебной дозы НМГ желательно проконтролировать достигнутый уровень анти-Ха активности и при необходимости скорректировать дозу.

При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин целесообразно периодически оценивать достигнутую анти-Ха активность в крови и при необходимости изменять дозу НМГ. В настоящее время у таких больных оценивают возможность дозирования НМГ без коагулологического контроля.

Введение терапевтической дозы НМГ вплоть до начала операции, особенно на открытой грудной клетке, может увеличить риск кровопотери. В этих случаях рекомендуют заменить НМГ на внутри-

венную инфузию НФГ за 24 ч до вмешательства. При подкожном введении НМГ за 12 ч до операции антикоагулянтное действие препарата во время нее частично сохраняется.

Взаимодействия

Увеличение риска развития кровотечений: другие антитромботические ЛС (антиагреганты, фибринолитики, АКНД).

Фондапаринукс натрия

Указатель описаний АС

Фондапаринукс натрия

Синтетический пентасахарид, образующий комплекс с антитромбином III и катализирующий селективную инактивацию Ха фактора свертывания крови. Некоторые различия между НФГ, НМГ и фондапаринуксом натрия представлены в **таблице 14.7**.

Фондапаринукс натрия является альтернативой гепарину. В настоящее время рекомендован для профилактики венозных тромбозмболических осложнений в ортопедической хирургии. Продолжается активное изучение препарата.

Таблица 14.7. Сравнительная характеристика гепарина и фондапаринукса натрия

Свойство	НФГ	НМГ	Фондапаринукс натрия
Способ получения	Из органов животных	Из органов животных	Химический синтез
Опосредованность действия через антитромбин III	Да	Да	Да
Инактивация факторов свертывания крови	IIa, Ха и др.	IIa, Ха и др.	Только Ха
Отношение анти Ха/анти IIa активности	1:1	2—4:1	Только анти-Ха
Биодоступность при п/к введении, %	Менее 40	Более 90	100
Среднее $T_{1/2}$, ч	1,5	3—6	15—18
Связывание с белками и клетками	Выраженное	Менее выраженное	Незначительное
Влияние на АЧТВ ¹	Увеличение	Мало влияет	Не влияет
Коагулологический контроль при подборе дозы	Необходим	Для большинства не рекомендуют	Для большинства не рекомендуют

¹ АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Ингибиторы тромбина прямого действия

Указатель описаний ЛС

Аргатробан*
Бивалирудин*
Дезирудин*
Иногатран*
Ксимелагатран*
Лепирудин*
Мелагатран*
Природный гирудин*
Эфегатран*

Ингибиторы тромбина прямого действия непосредственно нейтрализуют образовавшийся тромбин и в ко-факторах не нуждаются. Механизмы действия ингибиторов тромбина прямого действия следующие:

Механизм действия	ЛС
Ковалентная блокада активной области тромбина и участка связывания фибрина	Природный гирудин Рекомбинантные формы природного гирудина (дезирудин, лепирудин) Полусинтетический аналог гирудина с меньшей молекулярной массой (бивалирудин)
Блокада активной области тромбина (синтетические малые молекулы): нековалентная (конкурентная)	Аргатробан (прототип класса) Иногатран Ксимелагатран (быстро метаболизируется в мелагатран) Мелагатран
ковалентная	Эфегатран

В настоящее время ни одно из ЛС, относящихся к этой группе, в Российской Федерации не зарегистрировано. Краткие сведения об этих препаратах приведены в **таблице 14.8**.

Единственным ингибитором тромбина прямого действия для приема внутрь является ксимелагатран. Препарат обладает предсказуемой фармакокинетикой, ему не свойственны клинически значимые взаимодействия с лекарственными препаратами, пищей и алкоголем. Все это позволяет использовать ксимелагатран без коагулологического контроля и индивидуального подбора дозы. В настоящее время активно изучается в клинических испытаниях III фазы.

Таблица 14.8. Сравнительная характеристика ингибиторов тромбина прямого действия, одобренных для широкого использования

Показатель	Бивалирудин	Лепирудин	Аргатробан
Состав	Пептид, 20 аминокислот	Пептид, 65 аминокислот	Дериват аргинина
Молекулярная масса, Да	2180	6979	527
Блокада активной области тромбина	Первоначально необратимая, затем после расщепления обратимая	Необратимая	Обратимая
Образование антител	Нет	Да	Нет
$T_{1/2}$	25—36 мин	1—2 ч	40—60 мин
Основной путь выведения	Почки	Почки	Печень
Область применения	Коронарная ангиопластика при нестабильной стенокардии ¹	Лечение иммунной ТВГ ²	Лечение иммунной . ТВГ Коронарная ангиопластика при иммунной ТВГ или высоком риске ее развития
Способ контроля при подборе дозы	АВС ³ крови (ангиопластика)	АЧТВ ⁴	АЧТВ, АВС крови (ангиопластика)

¹ Вместо НФГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.² ТВГ — тромбоцитопения, вызванная гепарином.³ АВС — активированное время свертывания.⁴ АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Антикоагулянты непрямого действия

Указатель описаний ЛС

Аценокумарол	606
Варфарин	
<i>Варфарин Никомед</i>	617
Фениндион	800
Этил бискумацетат	847

ЛС, относящиеся к этой группе, называют также непрямыми антикоагулянтами, ингибиторами синтеза факторов свертывания крови, зависимых от витамина К, антагонистами витамина К, антикоагулянтами для приема внутрь (пероральными антикоагулянтами).

В зависимости от химической структуры выделяют производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), дикумарина (этил бискумацетат) и инданциона (фениндион). Другие антикоагулянты непрямого действия (АКНД) в Российской Федерации не зарегистрированы. Механизм действия и принципы использования всех АКНД одинаковы. Предпочтительным АКНД является варфарин; он наиболее широко используется и лучше всего изучен. Поэтому практические аспекты применения препаратов этой группы будут рассмотрены на примере варфарина.

Механизм действия и фармакологические эффекты

АКНД угнетают фермент, преобразующий витамин К в его эпоксидную форму, необходимый для карбоксилирования ряда факторов свертывания крови, образующихся в печени (протромбина, VII, IX и X). В результате синтезируются частично декарбоксилированные белки со сниженной коагуляционной активностью. Наряду с этим угнетается карбоксилирование белков C и S, обладающих антикоагулянтными свойствами.

Быстрота наступления эффекта зависит от особенностей действия АКНД и времени сохранения в крови образовавшихся ранее полноценных факторов свертывания. $T_{1/2}$ факторов VII, IX и X составляет 6—24 ч, протромбина — от примерно 60 до 72 ч. Антикоагулянтное действие АКНД связывают в основном с уменьшением содержания протромбина. $T_{1/2}$ белка С составляет около 8 ч, поэтому у больных с дефицитом этого антикоагулянтного белка выраженное снижение его содержания в крови может возникнуть до наступления достаточного антитромботического действия АКНД (уменьшения уровня функционирующих факторов IX, X и II).

Фармакокинетика

АКНД быстро и почти полностью всасываются при приеме внутрь и более чем на 90% связываются с белками крови (преимущественно с альбумином). Ку-

мулируются при повторном приеме. Метаболизируются в печени, неактивные метаболиты выводятся почками. АКНД различаются по фармакологическим свойствам (табл. 14.9).

Факторы, определяющие ответ на прием АКНД:

- генетические;
- характер основного и сопутствующего заболеваний;
- взаимодействие с другими ЛС;
- особенности диеты;
- неточность лабораторных методов контроля (например, при наличии волчаночного антикоагулянта);
- несоблюдение врачебных рекомендаций.

Факторы, ослабляющие действие АКНД:

- повышенное поступление витамина К с пищей (в том числе в составе пищевых добавок);
- лекарственные взаимодействия (повышенное связывание в кишечнике, индукция цитохрома Р450 в печени, другие механизмы);
- хронический алкоголизм (увеличение печеночного клиренса);
- генетическая резистентность;
- снижение катаболизма факторов свертывания крови и витамина К (гипотиреоз).

Факторы, усиливающие действие АКНД:

- недостаточное поступление витамина К с пищей (парентеральное питание);
- недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике (синдром мальабсорбции, обструкция желчевыводящих путей);
- лекарственные взаимодействия (угнетение метаболизма АКНД, угнетение образования витамина К в кишечнике, другие механизмы);
- генетические особенности (мутация пропептида IX фактора свертывания крови);
- нарушенный синтез факторов свертывания крови (заболевание печени);
- повышенный катаболизм факторов свертывания крови и витамина К (гиперметаболические состояния — лихорадка, гипертиреоз).

Варфарин обеспечивает наиболее стабильное антикоагулянтное действие и является препаратом выбора. В меньшей степени это относится к аценокумаролу. Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект этил бискумацетата неустойчив, поэтому эти АКНД по возможности использовать не следует.

Таблица 14.9. Фармакологические свойства антикоагулянтов непрямого действия

Показатель	Варфарин	Аценокумарол	Фениндион	Этил бискумацетат
$T_{1/2}$, ч ¹	36—42	10	5	2,5
Способность к кумуляции	++++	+++	++	+
Начало действия ²	12—72 ч	8—10 ч	8—10 ч	2—3 ч
Максимальный эффект ³	5—7 сут	24—48 ч	24—30 ч	12—30 ч
Сохранение эффекта после отмены ⁴	2—5 сут	2—4 сут	1—4 сут	2 сут

¹ Может существенно варьировать у различных больных и у одного и того же больного.

² Определяется по влиянию на МНО, преимущественно отражает уменьшение содержания в крови функционирующего фактора VII ($T_{1/2}$ около 6 ч).

³ Согласно влиянию на МНО.

⁴ Время, в течение которого МНО возвращается к значениям, отмеченным до лечения.

Место в терапии

Особенности дозирования

Непредсказуемость эффекта при использовании фиксированной дозы, зависимость действия от множества факторов и связанная с этим изменчивость уровня антикоагуляции определяют необходимость коагулологического контроля при применении АКНД.

Методом контроля эффективности и безопасности является международное нормализованное отношение (МНО), определяемое по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ больного} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{МИЧ}}, \text{ где}$$

ПВ — протромбиновое время,

МИЧ — международный индекс чувствительности используемого тромбопластина.

Для расчета МНО необходимо иметь тромбопластин с известным МИЧ (указывается производителем).

В зависимости от показаний на практике обычно используют три диапазона значений МНО: 2,5—3,5 (в среднем 3), 2—3 (в среднем 2,5) и в отдельных случаях менее 2. Эффективность и безопасность АКНД напрямую зависит от поддержания терапевтических значений МНО. Риск развития кровотечений растет с увеличением МНО и при МНО более 3 становится особенно высоким. При МНО менее 2 эффективность АКНД заметно снижается. АКНД без контроля МНО используют крайне редко (минидозы варфарина для профилактики тромбоза катетера, помещенного в центральную вену).

АКНД способны достаточно быстро подавить синтез полноценных факторов свертывания крови в печени, однако из-за длительного $T_{1/2}$ циркулирующего протромбина полное антикоагулянтное действие проявляется не менее чем через 4 сут. Быстрое снижение содержания в крови антикоагулянтного белка С, обладающего коротким $T_{1/2}$, может стать причиной гиперкоагуляции и тромботических осложнений в первые 36 ч после начала применения АКНД. Реальная опасность такого осложнения существует у

больных с дефицитом белка С. Предотвратить его позволяет начало применения АКНД с малых доз и одновременное назначение гепарина. Вместе с тем использование гепарина в начале подбора дозы АКНД у больных, не имеющих известного дефицита белка С или другой тромбофилии, считают неоправданным. Высокие начальные дозы АКНД не ускоряют снижение уровня протромбина, но при развитии полного антитромботического эффекта уровень гипокоагуляции чаще оказывается чрезмерным ($\text{МНО} > 3$). Поэтому использование нагрузочных (ударных) доз АКНД не рекомендуется.

Особенности дозирования АКНД:

- В начале лечения препараты рекомендуют назначать в средней поддерживающей дозе (для варфарина около 5 мг). $\text{МНО} \geq 2$ ожидается через 4—5 сут. У пожилых, при нарушении питания, заболеваниях печени и почек, использовании ЛС, усиливающих действие АКНД, повышенном риске возникновения кровотечений, используют более низкие начальные дозы. В зависимости от достигнутого МНО доза АКНД может быть увеличена или уменьшена.
 - МНО определяют до начала лечения и затем ежедневно до тех пор, пока в течение двух последовательных дней не будет сохраняться терапевтическое значение показателя. В последующие 1—2 нед МНО рекомендуют определять 2—3 р/нед, затем реже (частота зависит от устойчивости результата). При сохранении желаемых значений МНО кратность определений уменьшают до 1 р/мес. Дополнительный контроль МНО требуется при нарушенной функции печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, применении препаратов, влияющих на эффективность АКНД, выраженных изменениях в диете (особенно включающей салаты и овощи) и характере использования алкоголя. При изменении дозы АКНД вновь необходимо частое определение МНО.
- Подходы к ведению больных с чрезмерно высокими значениями МНО и геморрагическими осложнениями при применении АКНД следующие:

Значения МНО	Тактика
Выше верхней терапевтической границы, но менее 5, в отсутствие клинически значимых кровотечений и необходимости в немедленном устранении эффекта препарата перед операцией	Уменьшение дозы или пропуск одного приема с возобновлением в более низкой дозе, когда МНО вернется в терапевтические границы
5—9, нет кровотечений	В отсутствие факторов риска развития кровотечений пропуск 1—2 приемов с возобновлением в более низкой дозе, когда МНО вернется в терапевтические границы При повышенном риске кровотечений пропуск 1 приема и 1—2,5 мг витамина К ₁ внутрь При необходимости более быстрого устранения эффекта (неотложная операция, удаление зуба) 2—5 мг витамина К ₁ внутрь; при высоком МНО через 24 ч возможно дополнительно 1—2 мг витамина К ₁ внутрь
МНО >9, нет клинически значимых кровотечений	3—5 мг витамина К ₁ внутрь; тщательный контроль МНО, при необходимости повторный прием витамина К ₁ , если МНО остается высоким через 24—48 ч
МНО >20 или тяжелое кровотечение	Медленная в/в инфузия 10 мг витамина К ₁ (за 30 мин), при необходимости в сочетании со свежезамороженной плазмой или концентратом протромбинового комплекса; может потребоваться повторное введение витамина К ₁ каждые 12 ч ¹

¹ При возобновлении применения варфарина после введения высоких доз витамина К₁ необходимо использовать гепарин до прекращения действия витамина К₁ и восстановления чувствительности к варфарину.

Если необходимо быстрое начало действия антикоагулянтов, одновременно с АКНД назначают препараты прямого действия (лечебную дозу гепарина). Гепарин можно отменить не ранее чем через 4 сут, и только при достижении стойкого терапевтического эффекта АКНД (МНО в терапевтическом диапазоне два последовательных дня).

Показания

Благодаря возможности приема внутрь АКНД являются средством выбора, если требуется длительное назначение антикоагулянтов:

- профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА;
- профилактика и лечение артериальных тромбоэмболий у больных из группы высокого риска (протезы клапанов сердца, клапанные пороки сердца, мерцательная аритмия, потенциально эмбологенный тромб в полости левого желудочка);

- вторичная профилактика ИМ;
- профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме;
- профилактика тромботических осложнений при длительном нахождении катетера в центральной вене.

Побочные эффекты

Кровотечение

Факторы риска:

- интенсивность антикоагуляции (значения МНО);
- сопутствующие заболевания (почечная недостаточность и др.);
- лекарственные взаимодействия;
- возраст старше 65 лет;
- инсульт или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Кровотечения при МНО менее 3 часто связаны с травмой, наличием источника кровопотери в желудочно-кишечном тракте или мочевыводящих путях.

Для быстрого устранения действия АКНД используют витамин K_1 , а также внутривенное введение свежемороженой плазмы или концентрата протромбинового комплекса, содержащих недостающие факторы свертывания крови. Витамин K_1 накапливается в печени и его применение в дозе более 5 мг может стать причиной невосприимчивости к АКНД вплоть до 1 нед.

Другие побочные эффекты:

- аллергические реакции;
- некрозы кожи (возникают в начале лечения из-за тромбоза венул и капилляров в подкожно-жировой клетчатке; риск повышен при дефиците белков С и S);
- головная боль, астения, летаргия, лихорадка;
- анорексия, тошнота, рвота, понос, боль в животе, нарушение вкуса, образование язв во рту;
- парестезии, остеопороз;
- приапизм;
- сыпь, дерматит, буллезные высыпания, зуд, облысение;
- холестериновые микроэмболии (обычно после нескольких недель лечения);
- лейкопения, агранулоцитоз, лейкоэмидные реакции;
- нарушение функции печени, повышение активности аминотрансфераз, желтуха, токсический гепатит;
- нарушение функции почек.

Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность.
- Геморрагический диатез.
- Высокий риск развития кровотечений.
- Внутречерепное кровотечение.
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Тяжелое поражение печени.
- Бактериальный эндокардит.
- Внезапные падения в анамнезе или повышенный риск внезапных падений.
- Беременность, особенно I триместр и вторая половина III триместра.
- Несоблюдение врачебных рекомендаций.
- Невозможность контролировать МНО.

Больные старше 75 лет более чувствительны к действию АКНД (возможно, из-за сниженного клиренса), в пожилом возрасте повышен риск развития геморрагических осложнений. Поэтому у этих больных рекомендуют поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (при повышенном риске возникновения кровотечений даже чуть меньше), тщательнее контролировать МНО, избегать его чрезмерного увеличения, а также регулярно повторно оценивать сохранение необходимости и соотношение пользы и риска применения АКНД.

При использовании эффективной дозы АКНД важно избегать травматизации (в том числе десен при чистке зубов), нежелательны внутримышечные инъекции.

Перед операцией может потребоваться отмена АКНД. Прием варфарина прекращают за 4—5 сут и выполняют вмешательство после нормализации МНО (менее 1,2). При этом больной оказывается незащищенным на протяжении примерно 2—3 сут. Сократить этот опасный период может отмена препарата за 2 сут до операции с назначением внутрь витамина K_1 в дозе 2,5 мг. Прием АКНД возобновляют после операции. При повышенном риске развития тромбозомболических осложнений на период отмены АКНД до восстановления терапевтических значений МНО назначают гепарин (особенности применения зависят от риска развития тромбозомболических осложнений). При стоматологических процедурах, как правило, достаточно местных кровоостанавливающих средств (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота).

АКНД проникают через плаценту и могут вызвать ранний аборт, эмбриопатию и преждевременные роды. Риск развития эмбриопатии особенно высок между 6-й и 12-й неделями беременности, однако существует и в более поздние сроки. Использование АКНД вплоть до родов связано с риском возникновения внутричерепных кровоизлияний у новорожденного. Поэтому АКНД не рекомендуют назначать в I триместре беременности и за 4—6 нед до родов; при возможности их следует избегать в течение всей беременности. Если от-

мена АКНД приводит к значительному увеличению риска развития тромботических осложнений, предлагают использовать подкожное введение терапевтической дозы НФГ под контролем АЧТВ или НМГ в I триместре беременности, АКНД во II и III триместрах вплоть до 36—38-й недели с последующим использованием терапевтической дозы гепарина вплоть до родов или кесарева сечения.

Варфарин практически не проникают в грудное молоко и его использование не считают препятствием для кормления грудью. У кормящей матери следует избегать чрезмерного уровня антикоагуляции; оценку степени антикоагуляции у ребенка проводить не нужно.

Взаимодействия

Уменьшение антикоагулянтного действия:

- индукция ферментов: барбитураты, карбамазепин, глутетимид, гризеофульвин;
- фенитоин, рифампицин, алкоголь (хроническое употребление);
- увеличение содержания прокоагулянтных факторов: эстрогены, гормональные контрацептивы;
- уменьшение абсорбции: гидрохлорид алюминия, холестирамин, колести-пол;
- повышенное поступление витамина К: яйца, говяжья и свиная печень, зеленый чай и покрытые листьями зеленые овощи (люцерна, спаржа, брокколи, капуста, салат, шпинат, зеленая репа и др.), некоторые пищевые добавки;
- другие механизмы: мочегонные (гемоконцентрация), сульфат.

Повышение риска развития кровотечения:

- угнетение агрегации тромбоцитов: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), цефалоспорины, оксифенбута-

зон, пенициллин (высокие дозы парентерально), фенилбутазон, сульфинпиразон;

- угнетение прокоагулянтных факторов: антиметаболиты, хинидин, хинин, салицилаты;
- ulcerогенное действие: глюкокортикоидные средства (ГКС), ацетилсалициловая кислота, НПВС, оксифенбутазон, фенилбутазон.

Усиление антикоагулянтного действия:

- уменьшение образования витамина К в кишечнике: антибиотики для приема внутрь (возможен и обратный эффект), сульфонамиды;
- дополнительное антикоагулянтное действие: ацетаминофен, хлоралгидрат, клофибрат, диазоксид, этакриновая кислота, миконазол, налидиксовая кислота, фенилбутазон, салицилаты (более 1,5 г/сут), сульфонамиды, производные сульфонилмочевины;
- угнетение метаболизма: аллопуринол, амиодарон, хлорамфеникол, хлорпропамид, циметидин, омепразол, цефалоспорины II и III поколений, ципрофлоксацин, котримоксазол, дисульфирам, этанол (острый прием), флютамид, изониазид, метронидазол, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, фенилбутазон, фенитоин, пропafenон, пропексифен, хинидин, статины (особенно ловастатин и флувастатин), сульфинпиразон, сульфонамиды, тамоксифен, толбутамид, зафирлукаст, zileuton;
- другие механизмы: ацетаминофен, анаболические стероиды, цефекоксид, капецитабин, кларитромицин, клофибрат, даназол, эритромицин, гемфиброзил, глюкагон, противогриппозная вакцина, пропранолол, пропилтиоурацил, рани-тидин, рофекоксид, сулиндак, тетрациклин, тиреоидные гормоны, витамин E (400 МЕ/сут и более).

Хроническое и чрезмерное использование алкоголя способно как уменьшить, так и усилить действие АКНД.

Ацетилсалициловая кислота

Указатель описаний АС

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680

Механизм действия и фармакологические эффекты

Из механизмов влияния ацетилсалициловой кислоты на гемостаз основное значение придают ее способности селективно и необратимо модифицировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты (ацетилирование участка ЦОГ приводит к изменению конформации активной области фермента и потере способности связывать арахидоновую кислоту). В невысоких дозах препарат влияет преимущественно на изоформу ЦОГ-1. В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах практически прекращается образование тромбоксана A_2 , оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие, а в клетках эндотелия и слизистой оболочки желудка уменьшается образование простациклина (простагландина I_2), угнетающего агрегацию тромбоцитов, секрецию кислоты в желудке и оказывающего сосудорасширяющее действие. Уменьшается также образование простагландинов E_2 , D_2 и F_2 .

Образование тромбоксана A_2 угнетается на весь период жизни тромбоцита (7—10 сут). Кроме того, не исключено, что ацетилсалициловая кислота способна инактивировать ЦОГ в относительно зрелых мегакариocyтах. Поэтому несмотря на быстрое выведение, влияние препарата сохраняется длительное время. Поскольку ежедневно обновляются около 10% тромбоцитарного пула, через 5—6 сут после приема ацетилсалициловой кислоты нормально функционируют примерно 50% тромбоцитов. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что действию ацетилсалициловой кислоты на ЦОГ в тромбоцитах может быть присущ эффект насыщения, наступающий при использовании малых доз (75—100 мг).

Влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты на синтез простациклина не столь выражено и короче из-за меньшей чувствительности к действию препарата ЦОГ, содержащейся вне тромбоцитов, а также способности клеток, обладающих ядром, синтезировать новые молекулы фермента вместо прекративших функциональную активность. Кроме того, простациклин может синтезироваться с помощью изоформы ЦОГ-2, для угнетения которой требуются более высокие дозы препарата и более короткие интервалы между его приемами. При этом не исключено образование и тромбоксана A_2 , хотя основным его источником являются тромбоциты.

Фармакокинетика

Ацетилсалициловая кислота быстро (за 5—16 мин) и полностью всасывается из желудка и верхних отделов кишечника. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его выраженность. Абсорбция ускоряется при меньшем размере частиц препарата.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30—40 мин. Большая часть препарата всасывается в тонкой кишке и достаточно быстро подвергается пресистемному гидролизу эстеразами, содержащимися в слизистой оболочке кишечника, плазме крови, эритроцитах и печени. Однако поскольку ацетилирование изоформы ЦОГ-1 в тромбоцитах происходит при их прохождении через порталный участок кровотока, антитромбоцитарное действие ацетилсалициловой кислоты мало зависит от системной биодоступности.

При использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты антитромбоцитарное действие нарастает медленно; для максимального эффекта необходимы повторные приемы препарата. Однократный прием как минимум 100 мг ацетилсалициловой кислоты способен полностью подавить образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах.

Кишечно-растворимая оболочка задерживает высвобождение действующего вещества до поступления таблетки в тонкую кишку, где ацетилсалициловая кислота гидролизует в щелочной среде.

В результате замедляется абсорбция и снижается биодоступность ацетилсалициловой кислоты. Максимальная концентрация ЛС в крови достигается через 3—4 ч. После разжевывания таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, быстрота наступления эффекта становится такой же, как у обычных лекарственных форм. При постоянном использовании эффективность лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты, покрытых и не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, считается одинаковой. Однако эффективность доз, не превышающих 100 мг, не столь хорошо установлена.

Место в терапии

Особенности дозирования

Диапазон доз ацетилсалициловой кислоты, применяемых для предотвращения и лечения тромботических осложнений, составляет 75—325 мг/сут. Использование более высоких доз не приводит к повышению эффективности, но увеличивает риск развития побочных реакций ЖКТ.

Для быстрого начала действия у больных, ранее не принимавших ацетилсалициловую кислоту, необходимо разжевать и проглотить таблетку, содержащую 160—325 мг лекарственного вещества, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой (если доступны только лекарственные формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, первую таблетку надо жевать обязательно). Внутривенное введение не имеет преимуществ и оправдано при невозможности принимать препараты внутрь.

Для длительного приема внутрь могут использоваться лекарственные формы, покрытые и не покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендуемая доза составляет 75—160 мг 1 р/сут; по отдельным показаниям возможно назначение более низких (50 мг/сут) или высоких доз (до 325 мг/сут).

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты основываются на результатах крупных рандомизированных исследований, в которых все больные получали заранее определенную дозу препарата. Целесообразность индивидуального подбора дозы неясна.

У 5—40% больных угнетение агрегации тромбоцитов и/или подавление образования тромбоксана A_2 при использовании ацетилсалициловой кислоты оказываются мало выраженными. Однако до уточнения распространенности, природы, значения, оптимального способа диагностики, целесообразности и возможностей коррекции этого феномена, определение функции тромбоцитов для оценки эффективности ацетилсалициловой кислоты у конкретного больного не рекомендуется. При выявлении лабораторных признаков

резистентности к ацетилсалициловой кислоте прежде всего необходимо убедиться, что больной на самом деле принимает препарат и не использует НПВС.

Показания

- **Первичная профилактика ИМ** у больных из группы высокого риска.
- **Лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений** у больных с клиническими проявлениями атеросклероза:
 - ИМ;
 - нестабильная и стабильная стенокардия;
 - чрескожная реваскуляризация миокарда;
 - шунтирование коронарных артерий;
 - ишемический инсульт и преходящие нарушения мозгового кровообращения;
 - периферический атеросклероз (перемежающаяся хромота и др.).
- **Фибрилляция предсердий** у больных с умеренным риском развития тромбоэмболических осложнений или при противопоказаниях к АКНД.
- **Ревматический митральный стеноз**, если не используются АКНД.
- **В дополнение к АКНД** у отдельных больных с механическими искусственными клапанами сердца.

Побочные эффекты

Наиболее частые

- Желудочно-кишечные: диспепсия, тошнота, режущее изъязвление, кровотечение. Риск растёт по мере увеличения дозы. Выраженность неблагоприятного воздействия на слизистую оболочку желудка можно уменьшить, используя забуференные или покрытые кишечнорастворимой оболочкой лекарственные формы ацетилсалициловой кислоты. Однако их способность реже вызывать серьёзные желудочно-кишечные кровотечения не доказана. Предлагают также принимать препарат одновременно с пищей или запивая стаканом воды либо молока.

Одной из новых лекарственных форм АСК, мало влияющих на желудочно-кишечный тракт, является препарат Кардиомагнил, представляющий собой соединение АСК (75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния, действующим на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Его положительные свойства связаны с адсорбцией соляной кислоты, снижением протектической активности желудочного сока, обволакивающими свойствами, а также связыванием лизолецитина и желчных кислот, оказывающих негативное воздействие на слизистую желудка.

- Кровотечения (тяжелые 1—2%, внутричерепные не более 0,5%).

Редко встречающиеся

- Аллергические реакции.
- Бронхоспазм.
- Компенсированный респираторный алакалоз.
- Нарушение функции почек (в дозах менее 325 мг/сут обычно не оказывает выраженного влияния; возможно преимущественно у пожилых с гипоальбуминемией, при хронической почечной недостаточности, гломерулонефрите, гломерулосклерозе).
- Нарушение функции печени.
- Синдром Рейе у детей (угрожающая жизни энцефалопатия с поражением печени).

Противопоказания и предостережения

- Аллергия к салицилатам.
- Геморрагический диатез.
- Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в фазе обострения.
- Продолжающееся кровотечение.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

У больных бронхиальной астмой, полипозом носа могут возникнуть аллергические реакции.

Нецелесообразно сочетанное применение с НПВС (из-за конкуренции за участки связывания с ЦОГ-1 возможно ослабление антиагрегационного действия ацетилсалициловой кислоты).

Избегать назначения кормящим матерям и детям в возрасте до 16 лет (риск возникновения синдрома Рейе).

Взаимодействия

- Увеличение риска развития кровотечений при сочетании с другими антитромботическими ЛС и некоторыми растениями (антитромбоцитарной активностью обладают также чеснок, зеленый

чай, женьшень, гинкго, конский каштан, некоторые травяные сборы).

- Ослабление антитромбоцитарного эффекта при одновременном использовании НПВС (ибупрофен).
- Увеличение риска язвеногенного действия при сочетании с НПВС или ГКС.

Клиническое значение возможного ослабления некоторых эффектов ингибиторов АПФ при совместном использовании с ацетилсалициловой кислотой пока не определено.

Производные тиенопиридина

Указатель описаний ЛС

Клопидогрел	
Тиклопидин	785

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия этих лекарственных средств продолжает уточняться. В настоящее время полагают, что метаболиты, образующиеся при первом прохождении производных тиенопиридина через печень при участии цитохрома P450, необратимо модифицируют рецепторы к АДФ подтипа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. В результате становится невозможной связь АДФ с его тромбоцитарным рецептором, что приводит к угнетению агрегации тромбоцитов. На ЦОГ производные тиенопиридина не действуют.

Фармакокинетика

Фармакологические свойства тиклопидина и клопидогрела представлены в **таблице 14.2**. После приема пищи биодоступность тиклопидина увеличивается примерно на 20%, при применении после антацида снижается на 20%. На абсорбцию клопидогрела прием пищи и антацидов не влияет.

Необходимость предварительного метаболизма производных тиенопиридина приводит к задержке проявления их антитромбоцитарного действия. Угнетение индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут или тиклопидина в дозе 250 мг 2 р/сут отмечается на 2-е сутки. Для достижения максимального эффекта требуется 3—7 сут. Начало действия и максимальный эффект препаратов можно ускорить, используя нагрузочную (ударную) дозу.

После применения тиклопидина в дозе 250 мг 2 р/сут в течение 2—3 нед его T_{1/2} удлиняется, а содержание в крови увеличивается примерно в 3 раза (происходит кумуляция).

Агрегация тромбоцитов постепенно нормализуется в пределах 7 сут после отмены клопидогрела и 7—10 сут после отмены тиклопидина.

Место в терапии

Особенности дозирования

Для более быстрого начала действия первая доза производных тиенопиридина должна быть более высокой. В настоящее время рекомендуют одномоментно принять внутрь 300—600 мг клопидогрела или 500 мг тик-

Таблица 14.10. Показания к использованию производных тиенопиридина

Показания	Тиклопидин	Клопидогрел
Как альтернатива ацетилсалициловой кислоте:		
■ при вторичной профилактике ИМ;	+	+
■ при вторичной профилактике нестабильной стенокардии;		
■ при вторичной профилактике ишемического инсульта или преходящих нарушений мозгового кровообращения;		
■ при профилактике тромботических осложнений при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей (перемежающаяся хромота)		
Профилактика тромботических осложнений во время и после стентирования коронарных артерий (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой)	+	+
В сочетании с ацетилсалициловой кислотой при нестабильной стенокардии или ИМ без подъемов сегмента ST на ЭКГ (с ранних сроков заболевания, в течение 9-12 мес)	— ¹	+

¹ В этой ситуации тиклопидин не изучен.

лопидина. При этом максимальный эффект достигается как минимум за несколько часов.

Для длительного регулярного приема внутрь рекомендуют дозы клопидогрела 75 мг 1 р/сут, тиклопидина 250 мг 2 р/сут.

Как и при использовании ацетилсалициловой кислоты, показания к применению производных тиенопиридина основываются на результатах крупных рандомизированных исследований, в которых применялись фиксированные дозы препаратов. Целесообразность индивидуального подбора дозы неясна.

Имеются сообщения о недостаточном угнетении агрегации тромбоцитов у части больных, принимающих клопидогрел. Распространенность, механизмы и клиническое значение этого феномена нуждаются в дальнейшем изучении.

Показания

Показания к применению производных тиенопиридина продолжают уточняться, при этом в различных клинических ситуациях клопидогрел изучен в большей степени, чем тиклопидин (табл. 14.10).

Побочные эффекты

Кровотечения

■ Факторы риска см. выше.

Нейтропения, тромбоцитопения, редко агранулоцитоз, апластическая анемия

Нейтропения обычно развивается в первые 3 мес применения тиклопидина, чаще на 4—6-й неделе (в 2,4% случаев с уровнем нейтрофилов менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$, в 0,8% случаев с уровнем нейтрофилов менее $0,45 \times 10^9/\text{л}$). У больных, получающих клопидогрел, частота развития нейтропении значительно ниже (0,1%). Отмена препаратов, как правило, приводит к нормализации показателей.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Возникает очень редко (примерно 1 случай на 1600 получавших тиклопидин и 15 000 получавших клопидогрел). Обычно развивается в первые 3 мес (чаще на 3—4 нед) после начала приема тиклопидина и в первые 2 нед после начала приема клопидогрела. Характеризуется тромбоцитопенией, гемолитической анемией и

повышенным уровнем фрагментоцитов в периферической крови. Клинически проявляется неврологическими симптомами (головная боль, нарушение сознания, парез, афазия) и появлением геморрагического диатеза (пурпура, носовые и желудочно-кишечные кровотечения). Смертность может достигать 50%. Необходима немедленная отмена производных тиенопиридина. Эффективен плазмафорез.

Другие

- аллергические реакции (чаще тиклопидин);
- кожная сыпь, зуд (чаще тиклопидин);
- боль в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще тиклопидин);
- холестатическая желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (чаще тиклопидин);
- увеличение содержания холестерина в крови (тиклопидин);
- образование язв в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- головная боль, головокружение, парестезии.

Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность.
- Активное кровотечение.
- Геморрагический диатез.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Нейтропения, тромбоцитопения.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе.

В первые 3 мес после назначения тиклопидина необходимо определение лейко-

цитарной формулы крови не реже, чем каждые 2 нед. Препарат следует отменить при абсолютном содержании нейтрофилов менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$.

При нарушенной функции печени необходимо следить за уровнем аминотрансфераз первые 4 мес лечения. В начале лечения тиклопидином или клопидогрелом следует контролировать содержание тромбоцитов в крови; препараты отменяют, если оно понизится до менее $80 \times 10^9/\text{л}$.

Метаболизм производных тиенопиридина в печени уменьшается с возрастом. При серьезно нарушенной функции печени их антитромбоцитарная активность может понизиться. Требуется осторожность при тяжелом нарушении функции почек.

Клопидогрел рекомендуют отменить за 5—7 сут, тиклопидин — за 10—14 сут до планирующегося крупного хирургического вмешательства, связанного с высоким риском развития кровотечения.

Данных об экскреции препаратов с грудным молоком нет; их использование при кормлении грудью не рекомендуется.

Взаимодействия

- Увеличение риска развития кровотечений при сочетании с другими антитромботическими ЛС.
- Уменьшение всасывания при сочетании с антацидами.
- Увеличение уровня тиклопидина при сочетании с циметидином.
- Уменьшение уровня циклоспорина и дигоксина, увеличение уровня фенитоина и теофиллина при сочетании с тиклопидином.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Указатель описаний ЛС

Абциксимаб
Тирофибан
Эптифибатид 844

Фармакологические свойства наиболее известных ЛС этой группы представлены в **таблице 14.11**.

Механизм действия

Воздействуют на конечную стадию агрегации тромбоцитов, блокируя участок взаимодействия активированных гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами.

Фармакокинетика

Абциксимаб быстро и достаточно прочно соединяется с гликопротеинами IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов. После внутривенного введения болюса около 2/3 лекарственного вещества в ближайшие несколько минут связываются с гликопротеинами IIb/IIIa. При этом $T_{1/2}$ составляет около 30 мин и для поддержания постоянной концентрации препарата в крови необходима внутривенная инфузия. После ее окончания концентрация абциксимаба снижается в течение 6 ч. Молекулы абциксимаба, находящиеся в связанном состоянии, способны переходить на гликопротеины IIb/IIIa новых тромбоцитов, поступающих в циркуляцию. Поэтому антитромбоцитарная активность препарата сохраняется достаточно долго — до 70% рецепторов тромбоцитов остаются неактивными через 12 ч после внутривенного введения и небольшое количество абциксимаба, связанного с тромбоцитами, выявляется в течение по крайней мере 14 сут.

Тирофибан и эптифибатид являются конкурентными антагонистами гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, прочной связи с ними не образуют. Поэтому антитромботическое действие этих ЛС достаточно быстро исчезает после уменьшения их концентрации в плазме крови.

Место в терапии

Особенности дозирования

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов вводят в виде внутривенной инфузии в сочетании с приемом внутрь ацетилсалициловой кис-

Таблица 14.11. Фармакологические свойства используемых блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Характеристика	Абциксимаб	Тирофибан	Эптифибатид
Тип	Химерное антитело мыши и человека	Небольшая молекула, производное тирозина, не пептид	Циклический гептапептид
Молекулярная масса, Да	Около 45 000	495	800
Сродство к другим интегринам	Взаимодействие с интегринами $\alpha_V\beta_3$ на поверхности клеток эндотелия (рецептор к витронектину) и лейкоцитарным $\alpha_M\beta_2$ (рецептор MAC-1) ¹	Селективен для гликопротеинов IIb/IIIa	Селективен для гликопротеинов IIb/IIIa
Связывание с белками, %	Нет данных	65	25
Начало действия при внутривенном введении	Минуты	Минуты	Минуты
Обратимость действия	24—48 ч	4—8 ч	4—8 ч
T _{1/2} в плазме на рецепторе	Около 30 мин Часы	1,6 ч Секунды	2,5 ч Секунды
Экскреция	Нет данных	Почки (65%), ЖКТ (25%)	Преимущественно почки

¹ В дополнение к антитромбоцитарному действию подавляет активацию нейтрофилов, адгезию моноцитов к поврежденной сосудистой стенке, миграцию и апоптоз гладких мышечных клеток и др. Часть из этих эффектов выявлена только в эксперименте, их клиническое значение неясно.

лоты и внутривенным введением НФГ (длительная инфузия, а также болюсные введения во время чрескожного вмешательства на коронарных артериях). Изучается возможность замены НФГ на НМГ.

Показания

Показания к применению блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (табл. 14.12) основываются на результатах крупных рандомизированных исследований, в которых больные получали одинаковые дозы препаратов. В последнее время появились сообщения о том, что для достижения клинического эффекта необходимо угнетение агрегации тромбоцитов не менее чем на 95%. Однако определенных рекомендаций относительно метода лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы при использовании этих ЛС пока нет.

Во время введения необходимо контролировать содержание тромбоцитов в крови, уровень гемоглобина, гематокрит, а также активно искать признаки кровотечения.

Побочные эффекты

Кровотечения

Риск можно уменьшить, отказавшись от избыточных доз гепарина, при выборе доз НФГ с учетом массы тела больного, быстрым выполнении инвазивных процедур и раннем удалении интродьюссера.

Тромбоцитопения

Частота возникновения доходит до 5% (тяжелая, с содержанием тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, возникает менее чем в 1% случаев). Может появиться в первые часы после начала введения препаратов и обычно исчезает после их отмены. Для своевременного

Таблица 14.12. Показания к применению блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Показания	Абциксимаб	Тирофибан	Эптифибатид
Чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ангиопластика, стентирование)	+	+	+
Раннее лечение нестабильной стенокардии или ИМ без подъемов сегмента ST на ЭКГ у больных из группы высокого риска	± ¹	+	+

¹ Только в случае, если в ближайшие 24 ч планируется чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

го выявления рекомендуют определить содержание тромбоцитов в крови до начала введения препаратов, через 4—6 и 12—24 ч.

Тактика при выявлении тромбоцитопении:

- убедиться в отсутствии других причин, включая псевдотромбоцитопению;
- если содержание тромбоцитов $50—100 \times 10^9/\text{л}$, ограничиться тщательной оценкой симптомов и определениями содержания тромбоцитов каждые 6 ч;
- если содержание тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, отменить блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и гепарин, избегать внутримышечных инъекций;
- если содержание тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ или имеется кровотечение, перелить свежие тромбоциты и при необходимости ввести протамина сульфат для быстрого устранения эффекта гепарина.

Другие побочные эффекты:

- артериальная гипотония;
- тошнота, рвота, боль в животе;
- головная боль;
- головокружение;
- боль в спине.

Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность.
- Продолжающееся кровотечение или кровоточивость в предшествующий месяц.

- Клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение или кровотечение из мочевых путей, крупное хирургическое вмешательство или травма в предшествующие 6 нед.

- Острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 30 сут (тирофибан, эпителифбатид) — 2 года (абциксимаб), остаточный неврологический нарушения или геморрагический инсульт в анамнезе.

- Геморрагический диатез.

- Использование АКНД в предшествующие 7 сут (кроме случаев, когда МНО не превышает 1,2).

- Содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

- Внутречерепное новообразование, пороки развития артериовенозной системы или аневризма.

- Тяжелая неконтролируемая АГ.

- Тяжелая почечная недостаточность (тирофибан, эпителифбатид).

- Одновременное использование другого блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Риск развития кровотечений повышен у женщин, больных с массой тела менее 75 кг, в возрасте старше 65 лет, с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, недавнем или одновременном введении фибринолитика, при использовании слишком высокой дозы гепарина и длительном выполнении чрескожного вмешательства на коронарных артериях (более 70 мин).

При необходимости быстрого устранения антитромбоцитарного действия

блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тяжелое кровотечение, неотложное оперативное вмешательство) обычно достаточно отмены тирофибана и эптифибатида, при использовании абциксимаба может потребоваться переливание свежих тромбоцитов.

При почечной недостаточности дозу тирофибана и эптифибатида уменьшают.

Данных об экскреции препаратов с грудным молоком нет; их использование при кормлении грудью не рекомендуется.

Взаимодействия

Риск развития кровотечений увеличивается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Фибринолитики

Указатель описаний АС

Алтеплаза	
Проурокиназа	
Пулолаза	765
Ретеплаза	
Стрептокиназа	
Тенектеплаза	
Урокиназа**	

Фибринолитические препараты (активаторы плазминогена) переводят содержащийся в крови неактивный белок плазминоген в активный фермент плазмин, вызывающий лизис фибрина и разрушение тромба (тромболизис).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Стрептокиназа — не прямой активатор плазминогена, получаемый из культуры β -гемолитического стрептококка. Сначала молекула стрептокиназы образует соединение с молекулой плазминогена, которая приобретает способность активировать другие молекулы плазминогена, как связанные с тромбом, так и циркулирующие в крови. В результате из-за возникновения системной плазминемии снижаются уровни фибриногена, плазминогена, факторов свертывания крови V и VIII и возникает гипокоагуляция, сохраняющаяся некоторое время после прекращения введения препарата. После однократного введения стрептокиназы через 3—4 сут в крови могут появиться антитела, способные сохраняться не менее 10 лет. При введении препарата возможно возникновение артериальной гипотонии, что связывают с образованием брадикинина.

Тканевый активатор плазминогена — сериновая протеаза, идентичная человеческому активатору плазминогена, синтезируемому эндотелием сосудов. В настоящее время используется преимущественно одноцепочечная рекомбинантная молекула тканевого активатора плазминогена (**альтеплаза**). Альтеплаза обладает повышенным сродством к фибрину. На его поверхности она становится значительно более активной и избирательно воздействует на находящийся рядом связанный с фибрином плазминоген, превращая его в плазмин. Системное влияние фибринолитика намного менее выражено. Кроме того, по сравнению со стрептокиназой альтеплаза способна разрушать фибрин с более выраженными перекрестными связями, входящий в состав дольше существующих тромбов. Действию альтеплазы препятствуют ингибиторы активатора плазминогена.

Ретеплаза — мутантная форма альтеплазы, созданная за счет отщепления части исходной молекулы. $T_{1/2}$ ретеплазы примерно в 2 раза больше, чем у альтеплазы, но она обладает меньшей фибринспецифичностью.

Тенектеплаза — мутантная форма альтеплазы, созданная с помощью генной инженерии за счет замены

аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы. Это привело к увеличению $T_{1/2}$ в плазме крови, более выраженной фибринспецифичности и появлению устойчивости к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Урокиназа — природный прямой активатор плазминогена. Намного менее антигенна, чем стрептокиназа.

Проурокиназа — рекомбинантный однопепоточный предшественник урокиназы, обладающий небольшой ферментативной активностью. Имеет очень короткий $T_{1/2}$ и по фибринспецифичности аналогична тканевому активатору плазминогена. Циркулирует в комплексе с ингибитором, который диссоциирует в присутствии фибрина, что позволяет фибринолитику проявить активность.

Фармакокинетика

Некоторые фармакологические показатели представлены в **таблице 14.13**.

Место в терапии

Особенности дозирования

Зависят от показаний и используемого препарата. Специфического коагулологического контроля обычно не требуется.

Введение фибринолитиков может сочетаться с применением ацетилсалициловой кислоты и/или внутривенной инфузией НФГ (зависит от показания и препарата).

Наиболее часто проводится системная тромболитическая терапия с внутривенным введением фибринолитика. В отдельных случаях ЛС подводится непосредственно к тромбу.

Показания

- Острый ИМ с подъемами сегментов ST на ЭКГ.
- Массивная ТЭЛА.
- Тяжелый проксимальный ТГВ.
- Острая артериальная тромбоэмболия.
- Тромбоз центральной артерии и вены сетчатки.
- Тромбоз артериовенозных шунтов.

Побочные эффекты

- Кровотечения (включая внутричерепные).
- Аллергические реакции (преимущественно стрептокиназа, особенно при повторном использовании).
- Артериальная гипотония (стрептокиназа).
- Тошнота, рвота.

Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями являются:

- Продолжающееся или недавно перенесенное кровотечение, травма или хирургическое вмешательство.
- Геморрагические диатезы.
- Расслаивающая аневризма аорты.
- Нарушение мозгового кровообращения, особенно недавно перенесенное, с остаточными неврологическими изменениями или геморрагическое.
- Недавние симптомы язвенного поражения ЖКТ.
- Тяжелая неконтролируемая АГ.
- Активное деструктивное заболевание легких.
- Острый панкреатит.
- Тяжелое заболевание печени.
- Варикозное расширение вен пищевода.
- Предшествующая аллергическая реакция.

Длительное (не менее чем в течение 10 лет) сохранение антител к стрептокиназе может уменьшить эффективность последующего лечения и стать причиной аллергических реакций, поэтому ее не рекомендуют использовать повторно, если после первоначального введения прошло более 4 сут. Однако в большинстве случаев повторное введение препарата не вызывает тяжелых аллергических реакций.

Риск развития кровотечений увеличивается при венопункции или инвазивных вмешательствах, любом наружном сдавлении грудной клетки, беременности, аневризме брюшного отдела аорты, недавнем или продолжающемся использовании антикоагулянтов. При диабетиче-

Таблица 14.13. Сравнительная характеристика наиболее распространенных фибринолитических препаратов

Препарат	Фибрин-специфичность	Метаболизм	T _{1/2} , мин	Антигенность	Способ введения ¹
Ретеплаза	+	Почки	15—18	–	В/в двойной болюс
Стрептокиназа	–	Печень	18—23	+	В/в инфузия
Тенектеплаза	+++	Печень	18—20	–	В/в болюс
Тканевый активатор плазминогена	++	Печень	3—8	–	В/в болюс + инфузия
Урокиназа	–	Печень	14—20	–	В/в инфузия
Пуролаза (модифицированная проукиназа)	+	Печень Почки	20	–	В/в болюс + инфузия

¹ При проведении системной тромболитической терапии; особенности введения и дозы зависят от показаний к назначению препарата.

ской ретинопатии вероятность кровоизлияния в сетчатку незначительна. Менструальное кровотечение не считают противопоказанием к тромболитической терапии.

Взаимодействия

Риск развития кровотечений увеличивается при сочетании с другими антитромботическими ЛС.

Литература

1. Козлова Т.В. Контроль за лечением оральными антикоагулянтами. Фарматека, 2003; 3: 87—92.
2. Лечение оральными антикоагулянтами. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова. М., 2002.
3. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
4. Ansani N.T. Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis: A Review of Pharmacologic Therapy. Ann. Pharmacother. 2001; 17: 189—97.
5. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest. 2001; 119: 22S—38S.
6. Dager W.E., White R.H. Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Ann. Pharmacother. 2002; 36: 489—503.
7. Diuguid D.L. Choosing a Parenteral Anticoagulant Agent. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1340—2.
8. Gawaz M. Blood Platelets. Physiology, Pathophysiology, Membrane Receptors, Antiplatelet Principles, and Therapy for Atherothrombotic Diseases. Thieme 2001.
9. Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. Chest. 2001; 119: 108—122.
10. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.R. et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness and Optimal therapeutic Range. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest. 2001; 119: 8—21.
11. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003; 107: 1692—711.
12. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: Mechanism of

- Action, Pharmacokinetics, dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. In: *Sixth ACCP Consensus Conference*. Chest. 2001; 119: 64–94.
13. Levine M., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest*. 2001; 119: 108S–121S.
14. McCart G.M., Kayser S.R. Therapeutic Equivalency of Low-Molecular-Weight Heparins. *Ann. Pharmacother*. 2002; 36: 1042–57.
15. McKee S.A., Sane D.C., Deliargyris E.N. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 711–5.17.
16. Michelson A.D., editor. *Platelets*. Academic Press, 2002.
17. Oakley C., Child A., Jung B. et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology*. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 761–81.
18. Ohman E.M., Harrington R.A., Cannon C.P. et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2001; 119: 253–277.
19. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. *The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology*. *Eur. Heart. J.* 2004; 25: 166–81.
20. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. et al. Platelet-active Drugs: the Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side effects. In: *Sixth ACCP Consensus Conference*. Chest. 2001; 119: 39–63.
21. Raschke R., Hirsh J., Guidry J.R. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 720–3.
22. Sarret M., Kher A., Toulemonde F., editors. *Low Molecular Weight Heparin Therapy. An Evaluation of Clinical Trials Evidence*. Marcel Dekker, Ink. 1999.
23. Weitz J.I., Hirsh J. *New Anticoagulant Drugs*. Chest 2001; 119: 95S–107S.
24. www.uptodate.com.

Глава 15. Гиполипидемические средства

Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)	192
Производные фибровой кислоты (фибраты)	201
Никотиновая кислота и ее производные	205
Секвестранты желчных кислот	209

Гиполипидемические ЛС являются основой противосклеротической терапии. Современные гиполипидемические ЛС делят на 4 группы: ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА), или статины, секвестранты желчных кислот, производные фибровой кислоты, или фибраты, и препараты никотиновой кислоты.

Каждая из этих групп представлена активно действующими ЛС.

Однако широта их применения определяется не только терапевтической эффективностью, но и переносимостью, частотой и характером побочных эффектов.

При этом сравнительная эффективность гиполипидемических ЛС, их влияние на продолжительность и качество жизни больных, страдающих атеросклерозом, до сих пор остаются предметом многочисленных клинических исследований.

Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)

Указатель описаний ЛС

Аторвастатин	
Ловастатин	696
<i>Кардиостатин</i>	
<i>Медостатин</i>	701
Питавастатин	
Правастатин	750
Розувастатин	
Симвастатин	774
<i>Симвор</i>	776
Флувастатин	808

Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины) обратимо ингибируют активность редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А — ключевого фермента биосинтеза холестерина (ХС) у человека. Результаты контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют, что эти ЛС не только оказывают гиполипидемическое действие, но и снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают качество жизни и прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и с другими проявлениями атеросклероза. По данным многочисленных рандомизированных исследований, лечение статинами в течение 2—4 лет способствует замедлению прогрессирования атеросклероза, а в отдельных (до 14%) случаях вызывает его обратное развитие в коронарных артериях (**симвастатин**, **правастатин** и **флувастатин**).

Применение статинов при остром коронарном синдроме (ОКС) также может улучшить течение ИБС, снизить частоту осложнений (**аторвастатин**, **симвастатин**). По данным исследований LISTRAMI и CHAMP, применение статинов в стационаре на фоне соблюдения диеты с низким содержанием ХС резко повышает степень выполнения больными предписаний врача и облегчает достижение целевых уровней липидов в крови. Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований свидетельствует, что прогноз больных, перенесших реконструктивные операции на сосудах сердца — аортокоронарное шунтирование и транслюминальную ангиопластику, намного лучше в случаях проведения предшествующей и последующей терапии статинами.

Классификация ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА основана как на различиях статинов в химической структуре (ЛС, полученные путем ферментации грибов, и синтетические статины), так и по времени начала использования в клинической практике (статины I—IV поколения):

ЛС	Суточные дозы, мг
I поколение	
Ловастатин	20—80
Симвастатин	10—80
Правастатин	10—40
II поколение	
Флувастатин	20—160

Флувастатин ЭЛ ¹	80
III поколение	
Аторвастатин	10—80
IV поколение	
Розувастатин ²	5—80

¹ Форма с замедленным высвобождением лекарственного вещества.

² Препарат зарегистрирован в Голландии и находится в процессе регистрации в США, Европе и России.

К статинам, полученным путем ферментации грибов («естественные статины»), относят ловастатин, симвастатин (полусинтетический статин) и правастатин. Полностью синтетическими статинами являются флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питевастатин. Ловастатин и симвастатин в своей структуре имеют закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуются, поэтому эти статины считаются пролекарствами. Правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питевастатин поступают в организм в активной форме. Лактоновое кольцо у синтетических статинов открыто, в нем метильный радикал замещен либо атомом водорода (правастатин), либо натриевой (флувастатин) или кальциевой (аторвастатин и розувастатин) солью.

Механизм действия

Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью фермента редуктазы ГМГ-КоА. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора кофермента (коэнзима) А, к которой прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат, промежуточной субстанции в синтезе молекулы ХС. Ингибирование активности редуктазы ГМГ-КоА приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное со-

держание ХС и происходит компенсаторное повышение активности рецепторов липопротеидов низкой плотности и соответственно ускорение катаболизма ХС ЛПНП.

Фармакологические эффекты

Статины дают как липидные, так и нелипидные (плейотропные) эффекты.

Гиполипидемический эффект связан со снижением уровня общего ХС за счет ХС ЛПНП. В зависимости от дозы статины снижают этот уровень до 65% (розувастатин в дозе 80 мг/сут). Действие статинов на уровень ХС ЛПНП зависит от дозы, но эта связь носит не линейный, а экспоненциальный характер. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% («правило шести»). Эффективность разных статинов в отношении снижения уровня ХС ЛПНП различна. По данным исследования CURVE, действие 10 мг аторвастатина эквивалентно действию 20 мг симвастатина, 40 мг ловастатина и правастатина и 80 мг флувастатина. В настоящее время из статинов, зарегистрированных в России, наибольший гиполипидемический эффект дает аторвастатин. При использовании высоких доз (до 80 мг/сут) эффекты по снижению уровня ХС ЛПНП у разных статинов (аторвастатин и симвастатин, аторвастатин и флувастатин) становятся схожими. Влияние статинов на уровни триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) зависит от исходных значений их и, по-видимому, не зависит от дозы. Применение статинов при умеренной гипертриглицеридемии обосновано, если уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л. При этом можно добиться снижения уровня ТГ примерно на 1/3 от исходных значений. При выраженной гипертриглицеридемии (уровень ТГ более 10 ммоль/л) лечение статинами оправдано только в комбинации с фибратами или никотиновой кислотой. Влияние статинов на уровень ХС ЛПВП еще не до конца изучено. В среднем при использовании статинов в начальных и средних дозах

возможно повышение уровня ХС ЛПВП на 6—10%. Один из новых статинов — форма флувастатина с замедленным высвобождением лекарственного вещества — способен повышать уровень ХС ЛПВП на 20%. Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА практически не влияют на уровни фибриногена и липопротеида а (ЛП-а), считающимися дополнительными факторами риска (ФР) развития атеросклероза.

Плейотропные (нелипидные) эффекты статинов. Статины дают множество положительных плейотропных (нелипидных) эффектов: противовоспалительное действие, улучшение функции эндотелия, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства.

- Снижение активности медиаторов воспаления и проатерогенных медиаторов: ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии типа 1 (VCAM-1), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), интерлейкина-8, CD 40L, ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора, снижение миграции и пролиферации гладких мышечных клеток.
 - Антиоксидантные свойства (снижение способности к окислению фосфолипидов и ЛПНП).
 - Улучшение функции эндотелия (усиление зависимости от эндотелия вазодилатации и синтеза оксида азота).
 - Иммуномодулирующие свойства (увеличение количества Т-лимфоцитов).
 - Снижение выработки фактора некроза опухоли.
 - Повышение минерализации кости.
 - Уменьшение литогенности желчи.
- Статины снижают активность медиаторов воспаления в атеросклеротической бляшке, уровень С-реактивного белка на 30—49%. В частности, симвастатин в дозе 40 мг/сут снижает уровень С-реактивного белка на 37% всего за 14 дней лечения. Лечение симвастатином приводит к улучшению сниженной функции эндотелия (после 2—4 нед применения), а при умеренной гипертриглицеридемии — к улучшению реологических свойств крови, хотя ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА не

оказывают прямое влияние на функцию тромбоцитов, уровень фибриногена и свертываемость крови. К нелипидным эффектам статинов относят иммуномодулирующие свойства; в частности, у больных, получавших флувастатин, отмечено уменьшение числа цитотоксичных Т-лимфоцитов и пролиферация более зрелых периферических моноцитов. В настоящее время ведутся работы по изучению влияния статинов на уровень артериального давления и противораковую активность. Предполагается, что плейотропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием.

Фармакокинетика

Абсорбция статинов в желудочно-кишечном тракте варьирует от 31% у ловастатина до 99% у аторвастатина. Основное место фармакологического действия всех статинов — печень, где они подвергаются эффекту «первого прохождения». Степень экстракции в печени варьирует от 46% у правастатина до 90% у розувастатина. Большую роль в гиполипидемическом эффекте статинов и их переносимости играет степень селективности действия в печени; для флувастатина она составляет более 90%, и лишь 6% активного вещества присутствует в периферических тканях. У других статинов количество активного вещества в периферической циркуляции больше: у правастатина — 53%, у аторвастатина — 30%. Все ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА очень интенсивно (более 95%) связываются с белками плазмы, за исключением правастатина (48%). Высказывалось предположение, что высокая степень связывания с белками плазмы может уменьшить риск развития побочных эффектов статинов в периферических органах, например в поперечнополосатой мускулатуре (миопатии), однако четких доказательств этого не получено.

Печень — не только основной орган для фармакологического эффекта статинов, но и главный путь удаления этих ЛС. Только правастатин, самый гидрофиль-

ный ингибитор редуктазы ГМГ-КоА, экскретируется главным образом через почки (до 60%), однако почечная недостаточность (ПН) не вызывает повышения концентрации правастатина в плазме крови. У других статинов доля печеночной экскреции (за счет синтеза желчных кислот) достигает 70—90%. Так, отмечено повышение концентрации ловастатина у больных с уреимией.

Фармакокинетика правастатина, флувастатина у пожилых людей не изменена. У пациентов старше 70 лет на фоне приема ловастатина и симвастатина площадь под фармакокинетической кривой больше на 40—60% у женщин и на 20—50% у мужчин. Этот же показатель на фоне приема аторвастатина у больных в возрасте 66—92 лет выше на 42%, чем у молодых больных. Тем не менее в исследовании ACCESS, включавшем более 1000 пациентов старше 65 лет, не было отмечено разницы по эффективности, безопасности и переносимости аторвастатина в дозе 10—20 мг/сут по сравнению с аналогичными показателями у молодых пациентов.

Место в терапии

Основываясь на принципах медицины, основанной на доказательствах, статины применяют для снижения смертности и улучшения прогноза больных ИБС и с другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена, в частности у больных с наследственными и вторичными дислипидемиями.

Основное показание к применению статинов — первичная гиперхолестеринемия IIa и IIb типа по классификации Фредриксона, рефрактерная к диетотерапии по крайней мере в течение 3 мес. Абсолютное показание к применению статинов — семейная (наследственная) гетерозиготная гиперхолестеринемия IIa типа, при которой уровень общего ХС превышает 10 ммоль/л за счет дисфункции или дефекта ЛПНП рецепторов гепатоцитов.

В клинической практике показания к назначению статинов определяются не

только (и не столько) концентрацией липидов в крови, сколько наличием клинически значимых проявлений атеросклероза и/или наличием ФР развития ИБС. Так, согласно Национальной образовательной программе по холестерину (National Cholesterol Education Program, США, 2001), при наличии 0—1 ФР развития ИБС лечение статинами начинают при уровне ХС ЛПНП более 190 мг/дл (5 ммоль/л), при наличии более 2 ФР — при уровне ХС ЛПНП более 130—160 мг/дл (3,4—4,2 ммоль/л), при наличии признаков ИБС или другого атеросклеротического заболевания сосудов — при уровне ХС ЛПНП более 100—130 мг/дл (2,6—3,4 ммоль/л).

Соответственно целевые уровни ХС ЛПНП на фоне лечения статинами в указанных случаях составляют менее 160 мг/дл (наличие 0—1 ФР), менее 130 мг/дл (более 2 ФР), менее 100 мг/дл (наличие ИБС или другого атеросклеротического заболевания сосудов).

Рекомендации европейских кардиологических научных обществ определяют несколько иной подход к терапии: целевой уровень ХС ЛПНП не должен превышать 3,0 ммоль/л, независимо от наличия или отсутствия ИБС и количества ФР ее развития.

Согласно недавно полученным данным, подтвержденная ИБС является показанием к лечению независимо от уровня ХС ЛПНП. Об этом свидетельствуют результаты самого крупного исследования с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут — HPS (Heart Protection Study). Официально нижней границы общего ХС при лечении статинами не существует; экспериментальные данные указывают, что повышение синтеза мевалоновой кислоты как индикатора эндогенного метаболизма липидов у человека происходит при уровне общего ХС < 2 ммоль/л. В обычной клинической практике такого низкого уровня общего ХС не удастся достичь даже с использованием экстракорпоральных процедур. При первичной профилактике ИБС данные по снижению сердечно-сосудистой смертности получены для ловастатина, правастатина (исследования AFCAPS/

ТехсAPS и WOSCOPS); статистически высокозначимые данные исследования HPS свидетельствуют, что применение симвастатина приводит к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Назначение статинов для первичной профилактики показано при риске развития осложнений ИБС, равном более 2% в год.

Лечение статинами больных отдельных категорий имеет некоторые особенности.

Дети

Лечение статинами детям противопоказано. Исключением является применение высоких доз аторвастатина и симвастатина (80 мг/сут) в сочетании с плазмафорезом при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии ЛПНП. Возможна комбинация с ионообменными смолами (холестирамин 4—16 г/сут) или ингибиторами абсорбции ХС (эзетемиб 5—10 мг/сут).

Женщины и мужчины

По данным исследования HPS с симвастатином, в котором участвовали более 10 000 больных, не найдено половых различий по гиполипидемическим и клиническим эффектам в течение 5 лет наблюдения. В исследовании WATCH с аторвастатином продемонстрирована хорошая переносимость аторвастатина у женщин как с ИБС, так и без нее.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов фармакокинетика многих статинов изменена, поэтому им рекомендовано назначать половину суточной дозы. В исследовании HPS отсутствовали различия по основным клиническим исходам при лечении лиц старше и моложе 65 лет. В исследовании PROSPER с правастатином в дозе 40 мг/сут (средний возраст больных 78 лет) за 3 года лечения было получено весьма умеренное снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений (примерно 15%), а различия по частоте развития инсультов в исследуемых группах оказалось статистически незначимым.

Профилактика инсульта

К настоящему времени получены убедительные доказательства, что при лечении симвастатином риск развития инсульта статистически значимо снижается на 27%. Вполне вероятно, что это является эффектом класса статинов, поскольку частота развития мозговых инсультов была статистически значимо снижена как в исследовании MIRACL с высокими дозами аторвастатина, так и в метаанализе данных классических контролируемых исследований с правастатином и симвастатином.

Больные сахарным диабетом 2-го типа

Назначение статинов больным СД 2-го типа, как показано в ретроспективном анализе и проспективном исследовании HPS, статистически значимо снижает риск развития смертельных и несмертельных осложнений ИБС. Согласно рекомендациям NCEP АТР III, СД без ИБС считается ее эквивалентом и назначение ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА может быть обосновано для первичной профилактики макрососудистых осложнений СД.

Больные СПИДом

У таких больных нередко развивается вторичная гиперлипидемия, или гиперлипопротеидемия (ГЛП), которая сопровождается сначала повышением уровня общего ХС, позднее — повышением уровня ТГ. Ингибиторы протеиназ, которые используются при лечении больных со СПИДом (зидовудин, ставудин, ритонавир и др.), также способствуют развитию липодистрофии и гипертриглицеридемии. Во избежание развития побочных эффектов у больных со СПИДом нельзя применять симвастатин и ловастатин; у таких больных можно использовать начальные дозы правастатина, аторвастатина и флувастатина.

Больные с хронической ПН и пересаженными органами

С учетом того, что ловастатин симвастатин и аторвастатин катаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P450, эти

ЛС нельзя назначать больным с пересаженными органами, получающим цитостатики (циклоsporин и др.). При вторичной ГЛП в таких случаях, как правило, назначают флувастатин или правастатин в дозе менее 40 мг/сут.

Больные, перенесшие операции на сосудах сердца

Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на сосудах сердца при поражениях атеросклеротической этиологии, за исключением случаев с выраженной гипертриглицеридемией. Принцип лечения таких больных: «Чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше».

Побочные эффекты

Побочные эффекты при лечении статинами редки и связаны главным образом с превышением верхней границы нормы активности сывороточных ферментов более чем в 3 раза в 0,2—2,3% случаев, в зависимости от применяемой дозы ЛС (10—80 мг/сут). Еще реже встречаются такие тяжелые побочные эффекты, как миопатии и рабдомиолиз. Десятикратное превышение верхней границы нормы активности КФК на фоне терапии ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА встречается крайне редко (менее чем в 0,1% случаев). Не описано ни одного случая рабдомиолиза при применении флувастатина. Чаще всего рабдомиолиз регистрировался при лечении церивастатином (как правило, при его комбинированном применении с фибратами), в связи с чем церивастатин перестали использовать в клинике.

До сих пор не определены прогностические факторы миопатии и рабдомиолиза. Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами возникает острая инфекция, при которой необходим прием антибиотиков, тяжёлая травма, производится большая полостная операция, имеются эндокринные или электролитные нарушения. На фоне приема статинов редко возника-

ют такие побочные эффекты, как диарея, тошнота, неприятные ощущения в печени, запоры, бессонница. Как правило, эти явления временные и исчезают после первых 2—3 нед лечения или снижения дозы.

Противопоказания и предостережения

Статины следует назначать с осторожностью лицам с активными заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с небольшой гиперферментемией, при выраженных метаболических заболеваниях (неконтролируемый СД и клинически выраженный гипотиреоз). Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии, когда активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы. Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам, а также лицам с повышенной чувствительностью (аллергией) к ингибиторам редуктазы ГМГ-КоА. Статины не назначают женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Способы контроля

При назначении статинов необходимо исходно выполнить анализ крови для определения уровня липидов, АсАТ, АлАТ, креатинфосфокиназы (КФК). После 4—6-недельного курса лечения следует оценить переносимость и безопасность терапии (повторный анализ крови для определения уровня липидов, АсАТ, АлАТ). При подборе дозы следует ориентироваться в первую очередь на переносимость и безопасность лечения, во вторую очередь — на достижение целевых уровней липидов. В случае если активность аминотрансфераз печени более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, необходимо повторить анализ крови по крайней мере еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины ги-

перферментемии: прием алкоголя или сока грейпфрута накануне, восходящий холангит, холелитиаз, вирусный гепатит, переливание крови. Причиной повышения активности КФК может служить интенсивная физическая нагрузка накануне или внутримышечные инъекции.

Взаимодействия

Статины взаимодействуют со следующими ЛС: антациды, антипирин, колестипол, дигоксин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, гормональные контрацептивы, амлодипин, ингибиторы протеиназ

(см. выше у больных со СПИДом). Ловастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин катаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P450, поэтому их не рекомендуется использовать вместе с эритромицином, сульфаниламидами, тетрациклином, противогрибковыми ЛС клотримазолом и кетоконазолом, ингибиторами протеиназ, циклоспорином, амиодароном, гемфиброзилом. В этих случаях ЛС выбора являются флувастатин и правастатин. Крайнюю осторожность следует соблюдать при одновременном применении статинов и фибратов из-за повышения риска развития рабдомиолиза (см. выше).



Кардиостатин: новый отечественный препарат для лечения гиперхолестеринемии и профилактики атеросклеротических осложнений

Сегодня препараты из группы статинов (аторвастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин) рассматриваются как препараты первого ряда выбора для лечения гиперхолестеринемии и профилактики осложнений атеросклероза.

В ряде крупных клинических исследований продемонстрировано позитивное влияние статинов на патологию церебральных и периферических сосудов. Установлено, что применение статинов в качестве средств вторичной профилактики неблагоприятных атеротромботических исходов достоверно снижает частоту нарушений мозгового кровообращения. На основании серийных ультразвуковых исследований сонных артерий у пациентов с наличием или отсутствием ИБС было доказано, что статины замедляют прогрессирование атеросклероза и даже способствуют его реверсии. Отмечена также способность статинов воздействовать на функцию эндотелия, которая значительно улучшается в результате действия этих препаратов. По данным 48-часового холтеровского мониторингирования, ловастатин существенно уменьшает частоту и тяжесть приступов ИБС уже после 4 месяцев лечения (с указанными результатами согласуются наблюдения в исследованиях 4S и CARE). При дополнительном анализе результатов исследования CARE показано, что статины уменьшают уровень в крови С-реактивного белка и устраняют повышенный риск тяжелых проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых при высоком уровне этого маркера воспаления. Влияние на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки проявляется в лечебных дозах статинов, которые подавляют рост лимфоцитов и других моно-

нуклеарных клеток посредством многочисленных механизмов, не связанных с метаболизмом холестерина.

Одним из первых представителей класса статинов, появившихся на мировом фармацевтическом рынке, стал ловастатин.

Оценку гиполипидемической эффективности ловастатина проводили в крупном плацебоконтролируемом исследовании EXCEL, включавшем свыше 8 тыс. пациентов с высокими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В дозах 20—80 мг/сут ловастатин вызывал зависимое от дозы снижение уровня холестерина ЛПНП (на 24—40%) уже после 12-недельного применения. Параллельно этому наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПВП (до 9,5%), имеющее благоприятное прогностическое значение. Кроме того, применение ловастатина сопровождалось гипотриглицеридемическим действием. В клиническом исследовании ловастатина, проведенном в Центре атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ, препарат оказывал выраженное гипохолестеринемическое действие уже в дозе 20 мг/сут. На фоне специальной диеты уровень общего холестерина после месячного курса терапии ловастатином снижался на 20—30%. Концентрация триглицеридов уменьшалась при этом на 10—15%.

В нескольких крупных исследованиях оценивали эффективность ловастатина в качестве средства вторичной и первичной профилактики атеросклеротических поражений.

В исследовании Post CABG, включавшем 1351 пациента с ИБС после перене-

сенной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), ловастатин, назначавшийся в начальной дозе 40 мг/сут, существенно замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза. Это выражалось в снижении риска повторных реваскуляризационных вмешательств (ангиопластика, АКШ) на 29%.

Лечение ловастатином, проводившееся в этом исследовании в течение 4—5 лет, снижало среднюю концентрацию холестерина ЛПНП на 60%, целевой уровень этого показателя (100 мг/дл) был достигнут у 70% больных.

В исследовании AFCAPS/TexCAPS, включавшем 6805 мужчин и женщин в возрасте 45—73 лет с относительно невысоким риском развития ИБС (в т.ч. по липидным критериям) без клинических проявлений атеросклероза, ловастатин (20—40 мг/сут) назначался в течение 5 лет. В результате не только благоприятно изменялись показатели липидного спектра крови, но и на 37% снижался суммарный риск таких тяжелых проявлений ИБС, как внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Исследование AFCAPS/TexCAPS остается по сути единственным, в котором препарат из группы статинов был с успехом использован для первичной профилактики ИБС у лиц со сравнительно невысоким риском коронарных осложнений.

Ловастатин хорошо переносится больными, что допускает его непрерывное применение в течение нескольких лет.

Показаниями к применению ловастатина являются первичная гиперхолестеринемия с высоким содержанием ЛПНП типов IIa и IIb (не корригуемая специальной диетой и физической нагрузкой); сочетанная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; наличие коронарного атеросклероза у больных ИБС с целью замедления его прогрессирования.

В развитых странах мира статины с успехом применяют миллионы больных, а показания к их использованию постоянно расширяются. В России применение этих препаратов, эффективность и безопасность которых доказаны в многочисленных

клинических исследованиях, распространено, к сожалению, в значительно меньшей степени. Врачи и пациенты все еще недостаточно информированы о достоинствах статинов, но основной причиной их ограниченного использования является высокая стоимость препаратов этой группы зарубежного производства. Проблема может быть решена путем производства дженериков, что дает возможность снизить расходы на лекарственную терапию и сделать ее более доступной. Однако неоднократно показано, что далеко не все дженерики эквивалентны оригинальным препаратам. Поэтому при выборе лекарственного средства с наиболее оптимальным соотношением «качество — цена» практический врач должен располагать информацией о биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности имеющихся на рынке дженериков оригинальным препаратам.

При сравнении отечественного препарата ловастатина (**Кардиостатин, МАКИЗ-ФАРМА**) с препаратом Мевакор (Merck Sharp & Dohme), проведенное на базе Проблемной лаборатории по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу лекарственных средств РАМН, при определении биодоступности Кардиостатина и Мевакора была продемонстрирована их полная биоэквивалентность.

Литература

1. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. AFCAPS/TexCAPS (Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study — USA). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS Trial. *JAMA* 1998; 279: 1615—22.
2. Bradford R.H., Sher C.L., Chremos AN, et al. Expanded Clinical. Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 43-9.
3. Blankenhorn D.H., Azen S.P., Dramsch D.M., Mack W.J. et al. Coronary angiographic Changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 969-76.

Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Указатель описаний ЛС

Безафибрат	609
Гемфиброзил	625
Клофибрат**	
Фенофибрат	806
Ципрофибрат	826

Производные фиброевой кислоты (фибраты) используют в клинической практике с конца 50-х годов XX века. Гиполипидемические ЛС этого класса показаны для лечения больных с гипертриглицеридемией, семейной комбинированной дислипидемией и диабетической дислипидемией; фибраты значительно повышают уровень ХС ЛПВП. Фибраты весьма эффективно снижают уровень подвергающихся разрушению (ремнантных) частиц в плазме крови при ГЛП III типа.

Из положительных эффектов фибратов следует отметить снижение уровня алиментарной дислипидемии, снижения уровня фибриногена, ЛП-а, мочевой кислоты, активности γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), улучшение реологических свойств крови и углеводного обмена. В серии контролируемых клинических испытаний выявлено, что отдельные представители этого класса ЛС замедляют прогрессирование атеросклероза у больных ИБС (безафибрат — в испытании BECAIT; гемфиброзил — в испытании LOCAT) и у больных СД 2-го типа (фенофибрат — в исследовании DAIS). Лечение фенофибратом и гемфиброзилом способствует статистически значимому снижению сердечно-сосудистой смертности, в то время как для безафибрата, ципрофибрата таких доказательств пока не получено.

Производные фиброевой кислоты классифицируются по времени появления в клинической практике: ЛС I поколения — клофибрат (который практически не используется после получения данных о том, что он может вызывать холангиокарциному и другие злокачественные опухоли в ЖКТ (ВОЗ, 1984), ЛС II поколения — гемфиброзил и безафибрат и ЛС III поколения — фенофибрат и ципрофибрат.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В последнее время появились сообщения о принципиально новых молекулярных механизмах действия фибратов. Установлено, что производные фиброевой кислоты действуют через активацию факторов транскрипции генов, известных как пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы. Эти рецепторы принадлежат к семейству ядерных гормональных рецепторов, которые экспрессируются преимущественно в печени и модулируют транскрипцию генов, отвечающих за многие важные звенья метаболизма ТГ:

- повышение активности эндотелиальной, или липопротеиновой, липазы (ЛПЛ) и печеночной липазы;
- снижение концентрации аполипопротеида (апо)С-III, который ингибирует активность ЛПЛ;
- повышение активности синтетазы ацетилкоэнзим А, которая ускоряет внутриклеточный транспорт ХС и снижение концентрации жирных кислот (субстрат для синтеза ТГ);
- повышение концентрации апоА-1 путем прямого воздействия на промоторную часть генов апоА-1 и апоА-II. Важный механизм действия фибратов — воздействие на уровень алиментарных липидов; в основе этого механизма лежит снижение концентрации апоС-III и активация ЛПЛ.

Имеются сообщения, что безафибрат повышает инсулинорезистентность путем воздействия на активность $\Delta 5$ -десатуразы и увеличения количества полиненасыщенных жирных кислот в скелетных мышцах.

Гиполипидемическое действие. Лечение фибратами приводит к существенно снижению уровня ТГ до 20—50% в зависимости от исходного уровня и повышению уровня ХС ЛПВП до 30%. Повышение уровня ХС ЛПВП происходит за счет активации рецептора, активируемого индукторами пероксисом (PPAR), и повышения синтеза апоА-I и апоА-II. Фибраты третьего поколения (фенофибрат и ципрофибрат) способствуют также эффективному снижению уровня ХС ЛПНП до 25%. Это эффект опосредован за счет перераспределения пула ЛПНП в менее плотные и большие липопротеиды, что способствует более эффективному их катаболизму. В случае изолированной гиперхолестеринемии (ГЛП IIa типа) снижение уровня общего ХС при использовании фибратов может достигать 25%, ТГ — до 40—50%, при этом уровень ХС ЛПВП увеличивается почти на 1/4. В случае комбинированной гиперхолестеринемии (ГЛП IIb типа) снижение уровня общего ХС плазмы крови может быть умеренным (до 20%), а воздействие на уровень ТГ — более выраженным (до 50—60%). Приме-

нение фибратов при изолированной гипертриглицеридемии (ГЛП IV типа) может сопровождаться парадоксальным повышением уровня общего ХС в крови. Это происходит вследствие активации печеночной липазы, увеличивающей пул частиц ЛПНП. Избежать этого эффекта можно, добавив к терапии небольшие дозы статина (флувастатин 20 мг/сут, симвастатин 10 мг/сут). При первичных ГЛП I или V типа по классификации Фредриксона или при декомпенсированном СД 2-го типа монотерапия фибратами, как правило, бывает недостаточна. В этих случаях целесообразно назначение коротких курсов плазмафереза в сочетании с комбинированной гиполипидемической терапией (фибрат + никотиновая кислота + препараты рыбьего жира). Фибраты весьма эффективно снижают уровень ремнантных частиц — остатки хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), что позволяет успешно применять их при ГЛП III типа. Важный гиполипидемический эффект фибратов — снижение в крови уровня алиментарных липидов, что особенно важно при лечении больных с инсулинорезистентностью и диабетической дислипидемией. Фибраты способны снижать уровень ЛП-а.

Плейотропные эффекты. Фибраты помимо гиполипидемического действия обладают рядом плейотропных свойств, проявляя противовоспалительный, антиоксидантный и антитромботический эффекты и улучшая функцию эндотелия. Посредством активации PPAR α -фибраты ингибируют индуцированную тромбином продукцию эндотелина-1 — мощного вазоконстрикторного пептида. Фенофибрат угнетает местный воспалительный ответ в атероме и ингибирует индукцию молекулы сосудистой адгезии типа 1 (VCAM-1) в эндотелиальных клетках. В отличие от статинов, фибраты оказывают более выраженное влияние на реологические свойства крови и фибринолиз. В наибольшей степени изучено влияние фибратов на уровень фибриногена. В частности, известно, что фенофибрат снижает уровень фибриногена на 3% у пациентов с нормальным уровнем ХС и до

23% — у больных с различными формами дислипидемии, в наибольшей степени у больных с дислипидемией IIb типа. Механизм влияния фибратов на уровень фибриногена остается пока неясным, возможно он связан с прямым ингибированием синтеза этого белка в печени. Фибраты улучшают углеводный и пуриновый обмен. Фенофибрат может уменьшать проявления жирового гепатоза. Доказано, что фибраты снижают уровни ЩФ и ГГТ. Из потенциально неблагоприятных побочных эффектов фибратов следует отметить повышение уровня гомоцистеина — дополнительного ФР развития атеросклероза, что характерно для фенофибрата и безафибрата, но не для гемфиброзила.

Фармакокинетика

Большинство фибратов, за исключением гемфиброзила, метаболизируются в почках, что ограничивает их применение при ПН.

Безафибрат быстро и почти полностью абсорбируется в кишечнике. Биодоступность форм этого ЛС с замедленным высвобождением лекарственного вещества достигает 90%. Период полувыведения стандартной формы безафибрата (капсула 300 мг) из плазмы крови самый короткий среди других фибратов — 1,5—2,0 ч:

ЛС	Период полувыведения из плазмы крови, ч
Безафибрат	1,5—2
Гемфиброзил	1,5—2,5
Клофибрат	15—22
Фенофибрат	20
Ципрофибрат	80

С одной стороны, это свойство обуславливает относительно низкую гиполипидемическую эффективность, с другой стороны, позволяет безопасно применять этот фибрат в комбинации со статинами. Период полувыведения безафибрата коррелирует с клиренсом креатинина,

что обуславливает необходимость в коррекции дозы у больных с хронической ПН. У пожилых пациентов период полувыведения безафибрата возрастает в 3—4 раза, что также вызывает необходимость в снижении суточной дозы.

Гемфиброзил также быстро и полно абсорбируется в ЖКТ; биодоступность достигает 97%. Это ЛС подвергается внутрипеченочной циркуляции, его концентрация в плазме крови очень сильно варьирует у разных пациентов. Период полувыведения гемфиброзила составляет 1,5—2,5 ч после приема стандартной дозы 600 мг, поэтому требуется по крайней мере двукратный прием (до 1,2 г/сут). Максимальная доля (97%) связывается с белками плазмы. Гемфиброзил метаболизируется в печени с образованием по крайней мере 4 основных метаболитов (конъюгаты глюкоронила). Это единственный фибрат, который с осторожностью можно назначать больным с нарушением функции почек.

Фенофибрат является пролекарством, которое после абсорбции гидролизруется тканевыми и плазменными эстеразами с образованием главного метаболита — фенофибровой кислоты. Связывание с белками плазмы достигает 99%. Фенофибрат в микрогранулах (так называемая микронизированная форма) характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению со стандартной формой, при этом биодоступность повышается на 30%. Период полувыведения из плазмы крови фенофибрата в микрогранулах достигает 20 ч.

По сравнению с другими фибратами эффективность фенофибрата в меньшей степени зависит от приема жирной пищи. Фенофибрат метаболизируется в печени; основной путь экскреции фенофибровой кислоты — почки, поэтому при применении данного ЛС требуется контроль за уровнем креатинина в крови. По всей видимости, фенофибрат обладает наиболее сбалансированными показателями фармакокинетики среди других фибратов, что характеризуется хорошим соотношением гиполипидемический эффект/переносимость.

Ципрофибрат обладает наибольшим периодом полувыведения из плазмы кро-

ви (до 80 ч), что позволяет обходиться разовой суточной дозой 100 мг. Удвоение дозы, как правило, хуже переносится, особенно больными СД.

Место в терапии

Основные показания к приему фибратов — гипертриглицеридемия, смешанная и семейная комбинированная дислипидемия и некоторые формы вторичных нарушений липидного обмена.

Гемфиброзил хорошо зарекомендовал себя в первичной (исследование Helsinki Heart Study) и вторичной (исследования LOCAL, VA-HIT) профилактике атеросклероза. **Фенофибрат** и **гемфиброзил** назначают при лечении больных ИБС, а также пациентов, перенесших операции на сосудах сердца, с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и замедления прогрессирования коронарного атеросклероза. По данным контролируемых исследований DAIS и VA-HIT, эти фибраты улучшают прогноз у больных СД. Отдельное показание к назначению фибратов — изолированная гипоальфахолестеринемия (низкий уровень ХС ЛПВП).

Плейотропные свойства фибратов используют при лечении ГЛП в сочетании с нарушением фибринолитических и реологических свойств крови, гиперурикемией, метаболического синдрома X (фенофибрат). Сфера применения фибратов в клинической практике включает лечение дислипидемий I, IIb, III, IV, V типов и умеренной гиперхолестеринемии IIa типа у больных ИБС при наличии противопоказаний к приему статинов. При выраженной гипертриглицеридемии фибраты должны назначаться в качестве ЛС первого ряда с последующей комбинацией со статинами. Наиболее перспективным ЛС в комбинированной терапии считается **фенофибрат в микрогранулах 200 Мг**. **Гемфиброзил** и **ципрофибрат** не рекомендованы в комбинации со статинами ввиду повышенного риска развития миопатии. Применение клофибрата прекращено в США и во многих других странах.

Побочные эффекты

К побочным эффектам фибратов относятся повышенный риск образования камней в желчном пузыре, диспепсия, абдоминальные боли, снижение потенции (более характерна для ципрофибрата). Фибраты можно активно назначать больным после холецистэктомии.

Редкие побочные эффекты включают миозиты и миопатии (при использовании в виде монотерапии и комбинации со статинами), желудочковую аритмию, лейкопению. На фоне терапии фибратами может повышаться уровень креатинина в крови у пациентов с нарушениями функции почек.

Противопоказания и предостережения

Фибраты противопоказаны больным с выраженными нарушениями функции печени и почек, при врожденной галактоземии и дефиците лактазы. Эти ЛС противопоказаны детям и подросткам моложе 18 лет. По риску, связанным с применением во время беременности, фибраты относятся к классу X, т.е. абсолютно противопоказаны беременным и кормящим женщинам.

Если у больного снижен уровень альбумина плазмы, то лечение фибратами необходимо проводить осторожно. При одновременном применении фибратов и антикоагулянтов рекомендовано контролировать уровень протромбина. Для определения активности ферментов печени, КФК и уровня креатинина в крови следует проводить лабораторные анализы 1 раз в 3 мес.

Взаимодействия

Производные фиброевой кислоты в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому могут вытеснять **варфарин** из связи с альбумином. При комбинированной терапии со **статиными** следует соблюдать осторожность ввиду повышенного риска развития миопатии и рабдомиолиза.

Никотиновая кислота и ее производные

Указатель описаний ЛС

Аципимокс

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (НК) — один из самых старых гиполипидемических ЛС, который используется в клинической практике почти 50 лет. Ее широкое применение ограничивается большим количеством побочных эффектов. Основными показаниями к назначению этого ЛС являются гипертриглицеридемия, умеренно повышенный уровень ХС ЛПНП и гипоальфа-липопротеинемия. В течение 5—8,5 лет наблюдения в клиническом исследовании Coronary Drug Project у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе лечение НК в дозе 3 г/сут способствовало снижению риска развития несмертельного ИМ на 26%, при этом влияние на уровни липидов было умеренным — наблюдалось снижение уровня ХС на 10% и уровня ТГ на 28%. Тем не менее роль НК и ее производных в первичной и вторичной профилактике атеросклероза пока изучена недостаточно. По данным исследований с применением повторной количественной ангиографии, лечение НК (в основном в комбинированной терапии) способно замедлять развитие коронарного атеросклероза.

В клинической практике применяют саму НК, ее производные (аципимокс) и формы с медленным высвобождением лекарственного вещества. В США используется фиксированная комбинация НК и ловастатина.

Механизм действия, фармакологические эффекты и фармакокинетика

НК ингибирует липолиз в адипоцитах. В результате снижается поступление в печень свободных жирных кислот, которые являются субстратом для синтеза ЛПОНП. Таким образом, НК влияет на обмен липидов за счет ингибирования в печени продукции ЛПОНП, что приводит к снижению уровня ХС ЛПНП. Повышение уровня ХС ЛПВП (в основном за счет фракции ЛПВП₂) на фоне применения НК максимально. Возможно и относительное повышение уровня ХС ЛПВП за счет уменьшения пула частиц насыщенных ТГ.

Прием НК в суточной дозе 3,0—6,0 г приводит к снижению уровней общего ХС и ХС ЛПНП на 10—20%; ТГ — на 20—80%, ЛП-а — на 30% и повышению уровня ХС ЛПВП на 25—50%. Формы с замедленным высвобождением НК несколько лучше переносятся, но менее эффективны. Повышение уровня ХС ЛПВП зависит от исходной концентрации этого липопротеида в крови; этот эффект максимален при нормальном уров-

не ХС ЛПВП. Снижение уровня ЛП-а зависит от дозы и достигает 36—40%.

Снижение уровня ТГ проявляется в первые 1—4 дня, а уровней общего ХС и ХС ЛПНП — гораздо позднее (после 3—5 нед лечения НК). Описано развитие рефрактерности к большим дозам НК.

Нелипидные эффекты НК связаны с периферической вазодилатацией, которая в основном проявляется в кожных сосудах, а не в артериях мелкого и среднего калибра. Дилатация кожных сосудов — следствие выброса простагландинов (простаглицлин, простаглицлин D₂). Кроме того, НК является витамином группы В (никотинамид — дериват НК) и применяется для профилактики и лечения авитаминоза. Ниацин способен увеличивать выработку гистамина и повышать моторику желудка. НК также активирует фибринолитическую систему. В больших дозах НК снижает экскрецию мочевой кислоты (может спровоцировать приступ подагры) и ухудшает толерантность к глюкозе.

НК быстро абсорбируется — примерно 60—76% от принятой дозы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30—60 мин после приема обычных форм НК и через 4—5 ч после приема форм с замедленным высвобождением НК. До 90% принятого внутрь ЛС выделяются с мочой, как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Показано, что действие НК более выражено у женщин, чем у мужчин, ввиду половых различий в метаболизме этого ЛС.

Место в терапии

Как витамин НК назначают в дозах 1—5 мг/сут. Для получения гиполипидемического эффекта требуются гораздо более высокие дозы. Применение НК в клинической практике показано при лечении I, II, IV и V типов дислипидемий, изолированной гипоальфа-липопротеинемии (снижение уровня ХС ЛПВП). НК может успешно применяться при смешанной ГЛП с умеренным повышением уровня общего ХС плазмы, особенно если при этом концентрация ХС ЛПВП снижена. При выра-

женной гиперхолестеринемии НК может быть назначена с аспирином, нитратами, β -блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента при лечении больных со стабильной стенокардией напряжения и сопутствующем повышении уровня ХС ЛПНП более 130 мг/дл (3,4 ммоль/л). НК показана при лечении больных с дислипидемией и атеросклерозом нижних конечностей. Для повышения уровня ХС ЛПВП достаточно ежедневного приема 1 г НК. Для воздействия на другие фракции липопротеидов требуются гораздо более высокие дозы 4—6 г/сут. Для сведения к минимуму побочных эффектов и более точного выполнения больными назначенной схемы лечения рекомендовано размельчить таблетку НК перед употреблением и принимать ЛС только с пищей. НК в лекарственной форме с замедленным высвобождением лекарственного вещества принимают в дозе 1—2 г в 2—3 приема. Для снижения риска гепатотоксического действия, при длительном лечении НК применяют в малых дозах. Аципимокс принимают в дозах 750—1200 мг/сут.

Для улучшения переносимости рекомендовано за 30 мин до приема НК выпить таблетку ацетилсалициловой кислоты или ибупрофена, что предотвращает появления чувства жара и покраснения. Кроме того, для сведения к минимуму побочных эффектов НК нельзя принимать горячие напитки, алкоголь и горячий душ. Улучшению переносимости НК и ее производных способствует медленный подбор дозы с 0,25—0,5 г до 4—6 г с интервалом 1 нед.

Побочные эффекты

Широкому использованию НК препятствует большое количество побочных эффектов, самый частый из которых — **покраснение кожи и чувство жара**. Этот побочный эффект может проявиться настолько сильно, что способен вызвать **артериальную гипотонию и обмороки**. Побочные действия на печень проявляются **повышением активности аминотрансфе-**

раз (у 3—5% больных), в отдельных случаях развитием **печеночной недостаточности**. Неблагоприятные метаболические побочные эффекты включают **ухудшение углеводного обмена** (у 10% пациентов), **гиперурикемию** (у 5—10% пациентов), вплоть до обострения подагры. **Миопатия** встречается нечасто на фоне монотерапии НК, но развивается гораздо чаще при комбинированной терапии со статинами и фибратами. Другие побочные эффекты, включая **обострение язвенной болезни желудка, наджелудочковые аритмии, абдоминальный дискомфорт**, наблюдаются у 20% пациентов. На фоне лечения НК нередко возникают кожные побочные эффекты — **сухость, ихтиоз и acantosis nigricans**. Кроме того, у НК описаны такие побочные эффекты, как **головокружение, головная боль** (у 4—11% пациентов), **мигрень, астения, повышенная нервная возбудимость, панические эпизоды, тошнота, рвота, холестаза, токсическая амблиопия, двоение в глазах, ослабление и потеря центрального зрения, импотенция**. В лабораторных анализах иногда выявляют повышение протромбинового времени, снижение количества тромбоцитов, повышение концентрации амилазы, при внутривенном применении — временную активацию фибринолиза.

Противопоказания и предостережения

До назначения НК в качестве гиполипидемического средства следует активно использовать все немедикаментозные методы нормализации уровня липидов — строгое соблюдение диеты с низким содержанием ХС, снижение массы тела, повышение физической активности. Перед назначением НК необходимо оценить липидный спектр крови, проводить анализы для оценки активности ферментов печени и тщательно контролировать эти показатели в течение всего периода лечения. Если в течение 6 мес не удастся достичь желаемых показателей липидного обмена, НК следует отменить. Если после отмены НК ввиду повышения активности аминотрансфераз печени остается гиперферментемия, следует провести биопсию печени для исключения токсического гепатоза. НК необходимо использовать с осторожностью у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ, у получающих вазоактивные ЛС — нитраты, антагонисты кальция и β -блокаторы.

Лечение НК противопоказано при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность при назначении следует соблюдать, если в анамнезе у пациента имеются указания на рабдомиолиз, болезни печени, нестабильную стенокардию, геморрагический диатез. Относительными противопоказаниями к назначению НК служат артериальная гипотония, подагра, СД 2-го типа. В контролируемых исследованиях не выявлен риск, связанный с применением НК у женщин в I триместре беременности, и риск неблагоприятного воздействия на плод во время II и III семестров.

В то же время производители ЛС не рекомендуют применять НК беременным и кормящим женщинам. До сих пор не получены убедительные клинические данные о хорошей переносимости и безопасности НК у детей младше 16 лет. Формы с замедленным высвобождением НК не должны назначаться людям моложе 18 лет, а комбинированное ЛС, содержащий НК и ловастатин, — лицам моложе 21 года.

Взаимодействия

Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины). При комбинированной терапии со статинами риск развития миопатии и рабдомиолиза возрастает, если суточная доза НК превышает 1 г. В литературе нет сообщений о случаях миопатии и рабдомиолиза у больных, принимавших длительно формы НК с замедленным высвобождением лекарственного вещества. Тем не менее при применении комбинированной терапии НК или ее производными со статинами следует соблюдать большую осторожность.

Антикоагулянты кумаринового ряда. При применении НК отмечены увеличение протромбинового времени и снижение количества тромбоцитов. Рекомендован контроль этих параметров у больных, одновременно получающих НК и антикоагулянты.

Секвестранты желчных кислот. Холестирамин и колестипол снижают биодоступность НК на 10—30% до 98%, так как она может связываться со свободными жирными кислотами. Для того чтобы избежать этого, рекомендовано принимать

Секвестранты желчных кислот и НК с промежутком 4—6 ч.

Другие ЛС. НК потенцирует гипотензивный эффект ганглиоблокаторов и вазоактивных ЛС, что может привести к артериальной гипотонии. Применение аспирина может привести к снижению клиренса НК, однако пока нет данных о том, что это взаимодействие может иметь какое-либо клиническое значение. Витамины и другие пищевые добавки, содержащие никотинамид, могут потенцировать действие НК и ее производных.

Секвестранты желчных кислот

Указатель описаний ЛС

Колесевелам*

Колестипол*

Колестирамин**

СЖК, или ионно-обменные смолы, известны в клинической практике с 60-х годов XX века; в 80-е годы СЖК были основными гиполипидемическими ЛС.

К настоящему времени накоплено достаточно фактов об эффективности, переносимости и безопасности ЛС этого класса. Хорошо известны такие препараты, как колестирамин, колестид и относительно недавно зарегистрированный в США колесевелам. Разные по своей структуре СЖК схожи по своему действию (связывание экзогенного ХС в просвете кишечника). С наступлением эры статинов роль СЖК в лечении гиперхолестеринемии снижается год от года. В настоящее время эти ЛС используют как ЛС второго ряда при комбинированной терапии со статинами для получения дополнительного эффекта при высоком уровне ХС ЛПНП, в основном у больных с семейной (наследственной) гиперхолестеринемией.

Классификации СЖК не существует, условно выделяют старые ЛС — колестирамин и колестипол, и новые — колесевелам и колестагель.

Механизм действия, фармакологические эффекты и фармакокинетика

Основной механизм действия СЖК — прерывание нормальной рециркуляции богатого ХС пула желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются из ХС в печени и при нормальных физиологических условиях. Только 3% желчных кислот экскретируется в кишечник, остальной пул подвергается энтерогапатической рециркуляции после абсорбции в дистальном отделе тонкой кишки. СЖК связывают желчные кислоты в кишечнике, тем самым выключая их из процесса рециркуляции. Истощение пула желчных кислот в печени ведет к повышению их синтеза из ХС гепатоцитов, таким образом содержание ХС в гепатоцитах снижается. В дополнение к эффекту на желчные кислоты СЖК абсорбируют ХС из пищи, впрочем при длительном лечении этот механизм действия СЖК можно считать незначительным. Прерывание рециркуляции желчных кислот, повышение экскреции с калом и истощение содержания ХС в печени — все эти механизмы приводят к повышению экспрессии рецепторов ЛПНП в гепатоцитах, что, в свою очередь, ведет к снижению уровня ХС в плазме крови. СЖК при длительном применении стимулируют активность редуктазы ГМГ-КоА (вторичный эффект), поэтому их часто комбинируют со статинами.

После начала приема коlestирамина в дозе 4—8 г/сут уровень ХС в плазме начинает снижаться уже на 2-й неделе лечения. Применение СЖК при хорошей переносимости можно продолжать сколько угодно долго, периодически определяя уровень липидов, активность ферментов печени и КФК. Отмена коlestирамина приводит к возвращению уровня липидов к исходному примерно через 2—4 нед. По данным исследования LRC-CPPT, снижение уровня общего ХС на фоне длительного лечения коlestирамином в дозе 24 г/сут может достигать 20%, уровень ХС ЛПВП статистически значимо возрастает на 1,6%, максимальное увеличение уровня ХС ЛПВП под воздействием СЖК составило 5%, однако механизм этого явления до сих пор неясен. Уровень ТГ в исследовании LRC-CPPT повышался незначительно — на 4,3% через 1 год и на 4,7 % через 7 лет после начала терапии. По мнению специалистов, риск повышения уровня ТГ на фоне применения СЖК выше при исходно повышенном уровне этих липидов. Комбинированная терапия СЖК со статинами или НК позволяет добиться снижения уровня ХС ЛПНП на 45—60%. У больных с комбинированной ГЛП сочетание СЖК с НК или статинами дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 20—25%. СЖК практически не влияют на уровень хиломикронов в крови (ГЛП I типа по классификации Фредриксона).

СЖК действуют в дистальном отделе тонкой кишки, не всасываются и не оказывают системного воздействия.

Место в терапии

СЖК назначают в том случае, если оказались неэффективными методы немедикаментозного снижения уровня ХС (соблюдение диеты, контроль массы тела и дозированные физические нагрузки). Кроме того, поскольку лечение СЖК, как правило, длительное, важно обсудить с пациентом альтернативную терапию статинами. Эти ЛС гораздо лучше переносятся, а их эффективность при первичной и вторич-

ной профилактике ИБС и ее осложнений гораздо более убедительно доказана. В исследовании по первичной профилактике атеросклероза LRC-CPPT, в котором 3806 пациентов в течение 7,4 года принимали коlestирамин в дозе 24 г/сут, достигнуто 19% снижение риска развития смертельного и несмертельного ИМ, однако снижения общей смертности не достигло уровня статистической значимости.

В кардиологической практике СЖК применяют в основном в комбинации со статинами для снижения уровня ХС ЛПНП при выраженной дислипидемии (как правило, семейной гиперхолестеринемии Па типа). Иногда их назначают в качестве комбинированной терапии со статинами при гетеро- и гомозиготной формах наследственной гиперхолестеринемии. В некоторых случаях СЖК назначают детям с наследственной дислипидемией при неэффективности диеты с низким содержанием ХС. Это единственный класс гиполипидемических ЛС, официально рекомендованный для использования в педиатрии Национальной образовательной программой по холестерину (США). Для улучшения переносимости и уменьшения побочных реакций ЖКТ при лечении СЖК рекомендовано употреблять больше жидкости; при запорах назначают слабительные ЛС или продукты (свеклу, сливовый сок).

Побочные эффекты

Основные побочные эффекты СЖК относятся к ЖКТ. СЖК могут вызвать сильные запоры, изжогу, стеаторею, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вплоть до желудочного кровотечения, способствовать образованию камней в желчном пузыре, усиливать желудочно-пищеводный рефлюкс. Клинически менее значимы и реже встречаются такие осложнения, как диарея и метеоризм, отрыжка, головокружения, тошнота, абдоминальные боли и рвота. Новое ЛС колесевилам редко дает такие побочные эффекты, как миалгия, фарингит, очень редко — гриппоподобные

симптомы, усиление кашля, боли в спине, риниты и синуситы.

Противопоказания и предостережения

Прямыми противопоказаниями к приему СЖК являются билиарный цирроз печени, полная билиарная обструкция, семейная дисбеталипопротеидемия (ГЛП III типа), выраженная гипертриглицеридемия (более 6 ммоль/л) и запоры. С осторожностью назначают СЖК больным с болезнями почек, желчнокаменной болезнью, желудочно-кишечными расстройствами, синдромом мальабсорбции, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, геморроем, нарушениями коагуляции и фибринолиза, гипотиреозом. Данные по использованию этих ЛС при беременности и лактации отсутствуют.

Взаимодействия

СЖК действуют в просвете кишечника и могут влиять на процесс всасывания и фармакокинетику многих ЛС. Описаны лекарственные взаимодействия СЖК с гидрокортизоном, сердечными гликозидами, тиазидными диуретиками, тироксином, варфарином, многими антибиотиками, флувастатином, правастатином. СЖК могут влиять на всасывание жирорастворимых витаминов. На фоне приема колесевелама описано снижение концентрации формы верапамила с замедленным высвобождением лекарственного вещества. Прием СЖК за час до или через 4–6 ч после приема основ-

ных ЛС может существенно снизить лекарственное взаимодействие СЖК с другими ЛС.

Литература

1. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Дериваты фибровой кислоты. Кардиология, 2001; 7: 60—5.
2. Сусеков А.В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике. Тер. арх. 2001; 4: 76—80.
3. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. for the AFCAPS/TextCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998; 279: 1615—22.
4. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J. Lipid. Research. 1992; 33: 1569—82.
5. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: Macmillan Publishing Company 1995: 889—91.
6. Gotto A. Contemporary Diagnosis and management of Lipid Disorders, Second Edition, Handbook in Helthcare Co, Newtown, Pennsylvania, USA, 1999.
7. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005—16.
8. Management of Lipids in Clinical Practice. Neil Stone, Conrad Blum, Edward Winslow. First edition. Professional Communications, Ink. 1997, 178 p.
9. Witzum J.L. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. In: Gilman A.G., Goodman.

Глава 16. Нестероидные противовоспалительные средства

Указатель описаний ЛС

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680
Диклофенак	
Ибупрофен	
Индометацин	
Кетопрофен	
Кеторолак	
Лорноксикам	
Мелоксикам	
Мелокс	702
Метамизол	
Метилсалицилат	
Напроксен	
Нимесулид	
Апонил	597
Парацетамол	
Пироксикам	
Феназон	
Целекоксиб	

Нестероидные противовоспалительные средства не обладают гормональной активностью кортикостероидов. С клинической точки зрения им свойственен ряд общих черт:

- неспецифичность противовоспалительного действия, т.е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей;
- сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия;
- сравнительно хорошая переносимость, связанная с быстрым выведением их из организма;
- тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов;
- связывание с альбумином плазмы крови, причем между различными ЛС существует конкуренция за места связывания.

Классификация НПВС по химической структуре:

- Производные салициловой кислоты (салицилаты) — ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, салицилат натрия, салициламид.
- Производные индолуксусной кислоты — индометацин, сулиндак, этодолак.
- Производные гетероарилуксусной кислоты — толметин.
- Производные фенилуксусной кислоты — ацеклофенак, диклофенак.
- Производные пропионовой кислоты — ибупрофен, индobufен, кетопрофен, напроксен, фенпрофен, флурбипрофен.
- Производные антраниловой кислоты (фенаматы) — мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, морнифлумат, нифлумовая кислота.
- Производные пиразолона — азапропазон, клофезон, метамизол, феназон, фенилбутазон.
- Оксикамы — лорноксикам, пироксикам, теноксикам.
- Производные хиназолона — проквасон.
- Производные анилина — парацетамол.
- Производные пирролизинкарбоксилловой кислоты — кеторолак.
- Коксибы — рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб.
- Производные других химических соединений — набуметон, нимесулид.

Механизм действия и фармакологические эффекты

НПВС конкурентно или неконкурентно ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) (простагландин-Н-синтазу) — ключевой фермент синтеза многих медиаторов воспаления, среди которых основными являются простагландины.

Под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты образуются простагландины, а под влиянием другого фермента, липоксигеназы, — лейкотриены (рис. 16.1).

- повышают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции к пирогенному действию интерлейкина-1, что приводит к развитию лихорадочной реакции.

Так как простагландины во многом обуславливают развитие местных реакций при воспалении, боли и лихорадке, то для большинства НПВС свойственно сочетанное противовоспалительное, противоболевое и жаропонижающее действие, степень которого может варьировать в зависимости от ЛС.

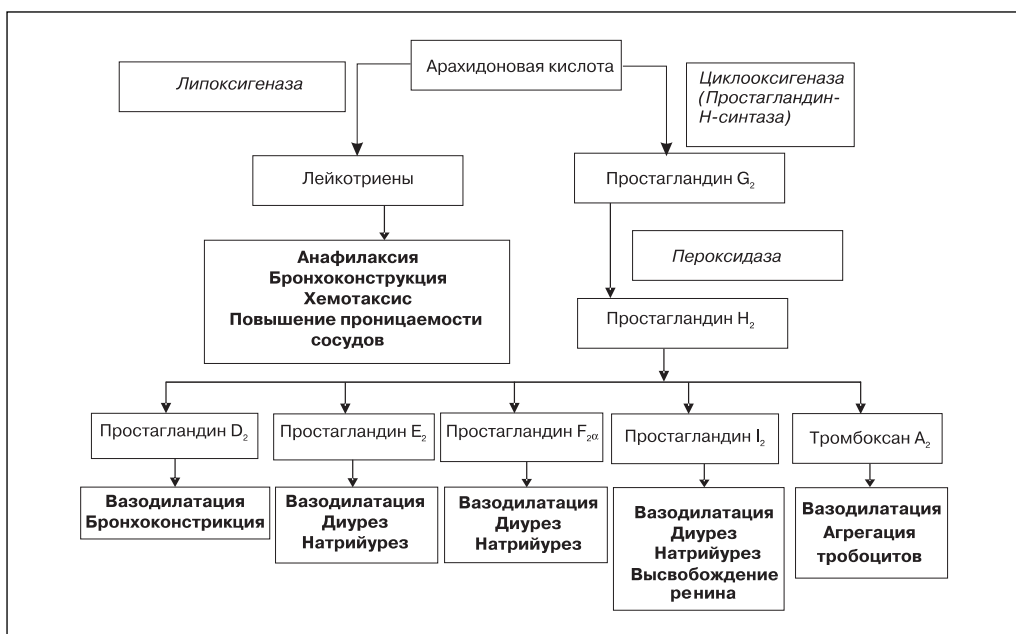


Рис. 16.1. Метаболизм арахидоновой кислоты

Простагландины являются основными медиаторами воспаления, так как они:

- сенсibiliзируют нервные окончания к действию других медиаторов воспаления (гистамину, брадикинину и др.);
- повышают проницаемость сосудов и вызывают вазодилатацию, что приводит к развитию местных сосудистых реакций;
- являются факторами хемотаксиса для ряда иммунокомпетентных клеток, что способствует формированию воспалительных экссудатов;

Механизмы действия НПВС связаны с их влиянием на различные звенья патогенеза воспалительного процесса. Основные механизмы универсальны для большинства ЛС, хотя их различная химическая структура предполагает преимущественное воздействие на определенные звенья воспаления. В действии НПВС выделяют следующие узловые звенья:

- Уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативный компонент воспалительного процесса.

- Стабилизация лизосом, что препятствует выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных оказывать повреждающее действие на ткани.
 - Торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования. Воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии. В связи с этим уменьшение выработки АТФ способно приводить к некоторому угнетению воспалительного процесса.
 - Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления.
 - Модификация субстрата воспаления, т.е. изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.
 - Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению противовоспалительного склеротического процесса, поскольку коллаген — основной белок склеротических тканей — имеет клеточное (фибробластическое) происхождение.
- В последние годы показано существование по меньшей мере 2 изоформ ЦОГ: ЦОГ-1, имеющейся в желудке, почках и в ряде других органов вне зависимости от наличия в них процессов воспаления, и ЦОГ-2, образующейся только в воспаленных тканях. С ингибированием ЦОГ-1 связывают такие побочные эффекты неселективных НПВС, как язвеногенный, гипертонический, антиагрегантный и др. К селективным ингибиторам ЦОГ-2 относят коксибы (целекоксиб, рофекоксиб и др.), к преимущественным ингибиторам ЦОГ-2 относят мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Селективно ингибируют ЦОГ-1 низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, которые оказывают выраженное антиагрегантное действие без противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего эффектов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика каждого из НПВС имеет свои особенности, связанные со свойствами

самого ЛС, функций метаболизирующих и выделительных органов (табл. 16.1). Фармакокинетика описывается двухкамерной моделью, в которой одной из камер являются ткани и синовиальная жидкость.

Большинство НПВС применяются внутрь. Они хорошо растворяются в липидах, плохо — в воде, хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта в виде недиссоциированных молекул путем пассивной диффузии. Биодоступность НПВС составляет 70—100%. Поскольку НПВС являются слабыми органическими кислотами, их всасывание улучшается в кислой среде. Сдвиг pH желудочного содержимого в щелочную сторону существенно уменьшает скорость всасывания. Максимальная концентрация большинства НПВС в крови достигается через 1—2 ч. Пища замедляет всасывание. Водорастворимые формы некоторых ЛС (натрия салицилат, диклофенак, метамизол, ацетилсалициловая кислота), можно вводить внутривенно или внутримышечно.

НПВС почти полностью (на 90—99%) связываются с белками плазмы и вытесняют из этого комплекса другие ЛС. Производные салициловой кислоты образуют с альбуминами сыворотки крови функционально активные комплексы. Вследствие высокой липидорастворимости НПВС хорошо проникают в ткани, особенно в синовиальную жидкость и воспалительный очаг. Концентрация ЛС в синовиальной жидкости сохраняется дольше, чем в крови. Различные ЛС в разной степени и с неодинаковой скоростью проникают в синовиальную жидкость и сохраняются в ней. Кинетика препаратов у больных ревматическими заболеваниями отличается от таковой у здоровых лиц. У таких больных НПВС в несколько раз медленнее накапливаются в полости сустава и в концентрациях, меньших, чем в крови. В то же время элиминация ЛС из суставов происходит гораздо медленнее. Высокий уровень НПВС определяется в мышцах, сердце, легких, печени, низкий — в ликворе и мозге.

НПВС подвергаются биотрансформации в печени до неактивных (реже до активных) метаболитов, экскретируются в основном почками в виде метаболитов путем

Таблица 16.1. Особенности фармакокинетики НПВС

ЛС	Экскреция с мочой в неизмененном виде, %	Активные метаболиты	Связывание с белками, %	Объем распределения, л/кг массы тела	Клиренс, мл/мин/кг массы тела	Период полувыведения, ч
ЛС с незначительной почечной экскрецией						
Пироксикам ¹	5	Нет	99	0,12—0,15	0,04	45
Сулиндак ¹	7	Да	95	—	—	16
Беноксапрофен*	4	—	—	—	0,06	30
Диклофенак	1	Нет	99	0,12	3,7	2—3
Ибупрофен	1	—	99	—	—	2—2,5
Кетопрофен	1	—	98,7	0,11	1,2	1,5
Мефенамовая кислота	6	Нет	—	—	—	3—4
Напроксен	10	—	99	0,10	0,07—0,1	12—15
Оксифенбутазон*	2	—	98—99	—	—	27—64
Теноксикам	=1	Нет	98,5	0,12—0,15	0,01	60—75
Толметин*	17	Нет	99	0,1—0,14	1,8	1—1,5
Фенбуфен*	4	Да	98	2—4	—	10
Фенилбутазон	1	Да	98—99	0,17	—	50—100
Фенклофенак*	—	Нет	98	0,2—0,25	—	10
Фенопрофен	30	—	99	0,10	0,6—1,3	2—3
Флурбипрофен	15	—	99	0,10	0,3	3-4
Флуфенамовая кислота*	1	—	90	—	—	9
ЛС с клинически значимой почечной экскрецией						
Азапропазон* ¹	62	—	99,5	0,15	0,14	10—15
Алкофенак* ¹	0—50	Нет	99	0,10	—	1,5—2,5
Индометацин	30	—	90	0,12	1,2	6

¹ Приведенные величины относятся к активному метаболиту — сульфиду.

активной канальцевой секреции. Экскреция ЛС с мочой в неизмененном виде незначительная. Выведение НПВС из организма усиливается при повышении pH мочи. Некоторые ЛС (индометацин, сулиндак, пироксикам) частично выделяются с желчью и участвуют в энтерогепатической циркуляции. НПВС хорошо проникают через плаценту, плохо — в материнское молоко. $T_{1/2}$ у ЛС короткого

действия составляет менее 6 ч, у препаратов длительного действия — более 6 ч. К основным ЛС короткого действия относятся ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, нимесулид, флурбипрофен, этодолак. Основные ЛС длительного действия — ацеклофенак, дифлунисал, мелоксикам, набуметон, напроксен, пироксикам, целекоксиб.

Место в терапии

В кардиологии НПВС применяют в качестве противовоспалительных средств при миокардитах и перикардитах, а также в качестве антиагрегантов. Они также снижают выраженность болевого синдрома.

Основным показанием к их назначению служат ревматические заболевания. НПВС назначают в виде монотерапии длительно в максимальной терапевтической дозе или в сочетании с глюкокортикоидными средствами (ГКС), однако в последнем случае риск развития гастропатий, обусловленных приемом НПВС, резко увеличивается.

Обычно ЛС первого ряда являются диклофенак и ибупрофен. Напроксен обладает высокой анальгетической активностью в средних дозах и может быть ЛС выбора при ревматических заболеваниях. Кетопрофен имеет очень высокую анальгетическую активность, сравнимую с таковой у опиоидов.

Ацетилсалициловая кислота в дозе 50—100 мг/сут, а также индobufен используют в качестве антиагрегантного средства.

Побочные эффекты и переносимость

Побочное действие НПВС наблюдается часто, так как они широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно в качестве жаропонижающих и обезболивающих ЛС. При этом не учитывается возможность развития тяжелых нежелательных эффектов. Так, амидопирин и метамизол во многих странах мира исключены из списка ЛС, разрешенных к медицинскому применению, или резко ограничено их использование ввиду возможной канцерогенности: в ЖКТ образуются соединения амидопирин с нитрозаминами, обладающими канцерогенными свойствами. Клиническое применение метамизола должно быть резко ограничено или проводиться под тщательным клинико-лабораторным контролем ввиду боль-

шой частоты развития смертельной апластической анемии (или агранулоцитоза), молниеносных смертельных исходов, не связанных с аллергическими реакциями, необратимой анальгиновой нефропатии.

НПВС дают ряд достоверно зарегистрированных побочных эффектов:

- ulcerогенное действие;
- гематотоксическое действие;
- аллергические реакции;
- синдром Рея;
- гепатотоксическое действие;
- обострение «аспириновой» бронхиальной астмы;
- нефротоксическое действие;
- задержка жидкости и повышение АД.

Как терапевтический, так и побочные эффекты НПВС связаны с ингибированием ЦОГ. Это обусловлено тем, что простагландины, синтез которых подавляется НПВС, не только вовлечены в процесс воспаления как одни из его медиаторов, но и играют важную роль в функционировании ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек и других жизненно важных органов и систем. Ингибируя биосинтез простагландинов, НПВС не только приводят к уменьшению воспалительной или болевой реакции, но и к развитию побочных реакций указанных систем. Поэтому селективные ингибиторы ЦОГ-2, экспрессируемой только во время воспаления, дают достоверно меньшее число побочных эффектов, чем неселективные ингибиторы ЦОГ. Наименьшее число побочных эффектов дают селективные ингибиторы ЦОГ-2 и парацетамол, который селективно ингибирует ЦОГ в гипоталамусе (возможно, это изоформа ЦОГ-3).

Побочное действие на ЖКТ

Наиболее частым осложнением для большинства НПВС является поражение ЖКТ в виде язв, эрозий и геморрагий. При этом, по данным эндоскопии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки образуются у больных, принимающих НПВС, в 2—2,5 раза чаще, чем у здоровых лиц. Частота изъязвления органов ЖКТ при приеме НПВС может достигать 20%. НПВС могут вызывать поражения любого отдела ЖКТ — от нижней трети пищевода до дис-

тальных отделов толстой кишки. Однако наиболее часто патологические изменения находят в антральном отделе желудка и чуть реже — в луковице двенадцатиперстной кишки. Это дало основание называть подобные поражения гастропатиями, обусловленными приемом НПВС.

Основными факторами риска развития гастропатий, обусловленных приемом НПВС, являются:

- возраст старше 65 лет;
- сопутствующие заболевания: застойная сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, почечная или печеночная недостаточность;
- прием диуретиков, антикоагулянтов, ГКС, нескольких НПВС;
- длительность лечения менее 3 мес;
- лечение высокими дозами НПВС, особенно неселективными ингибиторами ЦОГ;
- женский пол;
- курение или злоупотребление алкоголем;
- сопутствующая инфекция *Helicobacter pylori*.

Результаты контролируемых исследований свидетельствуют, что наибольшей ulcerогенной активностью обладают пироксикам и толмедин, а наименьшей — ибупрофен. При этом, чем меньше используемые дозы НПВС, тем ниже риск поражения ЖКТ.

Поскольку прием НПВС может приводить к изъязвлению слизистой оболочки ЖКТ, предпочтительнее назначение ЛС в капсулах, покрытых растворяющейся в кишечнике оболочкой, либо применение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Кроме того, для уменьшения побочного действия

НПВС на ЖКТ их можно назначать одновременно с препаратами простагландинов (мизопростолом), ингибиторами протонного насоса (омепразолом или др.) или блокаторами гистаминовых (H_2 -) рецепторов. Важно принимать НПВС после еды, так как они лучше всасываются из более кислой среды, оказывая при этом менее выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку.

Побочное действие на систему кроветворения

Среди основных побочных эффектов НПВС (табл. 16.2) следует указать гематологические, такие как агранулоцитоз, панцитопения и тромбоцитопения. При этом частота гематологических осложнений, вызываемых различными ЛС, значительно колеблется. В практике наиболее часто встречаются осложнения при применении фепразона, беноксапрофена, фенклофенака (1 на 17 000—69 000 больных), реже — сулиндака, диклофенака, флурбипрофена (1 на 107 000—187 000 больных) и пироксикама (1 на 207 000 пациентов). Наиболее тяжелые гематологические осложнения со смертельным исходом описаны при применении фенилбутазона и оксифенилбутаона. Частота тяжелой апластической анемии при лечении фенилбутаоном составляет 1 на 10 000—20 000 пациентов.

Влияние на сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы

Применение НПВС может служить причиной увеличения числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Таблица 16.2. Относительный риск развития побочных реакций на НПВС

ЛС	Агранулоцитоз	Анафилаксия	Желудочно-кишечные кровотечения
Ацетилсалициловая кислота	2,0	3,6	3,7
Диклофенак	1,1	6,6	4,5
Ибупрофен	1,0	6,5	4,2
Индометацин	6,6	Нет данных	7,2
Метамизол	16	3,6	1,6
Парацетамол	1,2	1,9	1,1

Кроме того, НПВС, ингибируя биосинтез простагландинов в почках, могут приводить к развитию почечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Другие побочные эффекты НПВС

Психические нарушения и неврологические расстройства наблюдаются примерно в 1% случаев и наиболее часто встречаются при применении индометацина и ацетилсалициловой кислоты. При лечении индометацином часто наблюдаются головная боль, головокружение, депрессия, сонливость, психические расстройства, деперсонализация.

Описаны проявления салицилизма (уровень салицилатов в плазме крови более 20 мг) в виде тошноты, рвоты, головной боли, синдрома гипервентиляции, психических расстройств.

С применением ибупрофена связано возникновение токсической амблиопии. Повышен риск развития этих осложнений у лиц пожилого возраста и при длительном лечении.

При применении ацетилсалициловой кислоты выявлены 3 типа реакции идиосинкразии: «аспириновая» астма, уртикарии, ангионевротический отек и анафилактический шок. Возникновение этих реакций возможно у больных, не страдающих лекарственной аллергией.

Тяжелые кожные реакции, наблюдаемые при применении НПВС, включают в себя синдромы Стивенса—Джонсона, Лайелла, мультиформную эритему и эксфолиативный дерматит. Так, при применении фенклофенака и фепразона, беноксапрофена и дифлунисала мультиформная эритема и токсический эпидермальный некролиз наблюдаются соответственно в 1 случае на 28 000 и 67 000; 122 000 и 131 300 больных, получавших эти ЛС. С приемом индометацина ассоциируется появление эксфолиативного дерматита. Производные пропионовой кислоты, фенаматы и диклофенак обычно не дают тяжелых кожных побочных эффектов.

При лечении НПВС возможно поражение печени различной формы (холангиолитический и паренхиматозный гепатит) и степени тяжести, от бессимптомного по-

вышения уровня трансаминаз до тяжелого летального токсического гепатита.

Наиболее часто встречаются поражения печени при применении фенилбутазона, особенно в высоких дозах, индометацина и ацетилсалициловой кислоты (в первую очередь у детей). Из новых ЛС большей гепатотоксичностью обладают фепразон (1 случай на 11 300 больных), сулиндак, беноксапрофен, фенклофенак (1 на 34 000—69 000 пациентов), флурбипрофен, диклофенак, азапропазон, дифлунисал (1 на 10 000—21 800 пациентов) и пироксикам (1 на 760 000 больных). Для профилактики необратимых поражений печени при длительном лечении рекомендуется определять в динамике уровень щелочной фосфатазы и острофазовых белков.

Противопоказания и предостережения

НПВС противопоказаны при их индивидуальной непереносимости, наличии эрозий и язв ЖКТ. НПВС не применяют при лейкопении, тромбоцитопении, склонности к повышенной кровоточивости любой этиологии, выраженной почечной, печеночной и сердечной недостаточности. Противопоказанием к назначению любых НПВС является «аспириновая» бронхиальная астма. Применение всех НПВС, кроме ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, противопоказано во время беременности. НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты и парацетамола) не следует применять при кормлении грудью. На НПВС возможно развитие псевдоаллергических реакций.

При длительной терапии НПВС рекомендуются регулярный контроль системы гемостаза, числа форменных элементов крови, а также гастроскопические исследования.

Взаимодействия

Наименьшим число лекарственных взаимодействий характеризуется параце-

тамол, наибольшим — ацетилсалициловая кислота.

Из-за угнетения биосинтеза простагландинов в желудке ulcerогенные эффекты НПВС потенцируются глюкокортикоидными гормонами. С угнетением синтеза простагландинов в почках связан антагонизм НПВС с гипотензивным действием β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Особенно выраженный антагонизм наблюдается для ацетилсалициловой кислоты. Из-за угнетения биосинтеза простагландинов в почках под влиянием НПВС уменьшается почечный кровоток, что может приводить к снижению почечного клиренса и повышению токсичности баклофена, солей лития, метотрексата, сердечных гликозидов.

Вследствие того, что НПВС угнетают агрегацию тромбоцитов, наблюдается их синергизм с антикоагулянтами и ан-

тиагрегантами. При одновременном применении НПВС, особенно ацетилсалициловой кислоты, и антикоагулянтов повышается риск развития кровотечений.

Абсорбция парацетамола усиливается под влиянием стимуляторов моторики ЖКТ.

Ибупрофен может вытеснять дигоксин из его связи с белками крови, приводя к повышению концентрации свободной фракции ЛС и увеличивая риск развития его токсических эффектов.

Барбитураты, кофеин, блокаторы H_2 -рецепторов, кодеин и анаприлин усиливают терапевтические эффекты метамизола. Токсические эффекты ЛС потенцируют сарколизин и мерказолил.

Данные о лекарственных взаимодействиях НПВС с препаратами, применяемыми в кардиологии, приведены в **таблице 16.3**.

Таблица 16.3. Лекарственное взаимодействие НПВС

ЛС 1	ЛС 2	Результат взаимодействия
НПВС	β -Блокаторы Ингибиторы АПФ	Антагонизм с гипотензивным действием
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	ГКС	Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений и образования язв
	Диуретики	Повышение нефротоксичности НПВС
	Калийсберегающие диуретики	Возможно повышение риска развития гиперкалиемии
	Сердечные гликозиды	НПВС могут усугублять сердечную недостаточность, снижать клубочковую фильтрацию и повышать плазменные концентрации сердечных гликозидов
Ацетилсалициловая кислота	Антикоагулянты	Повышение риска развития кровотечения
	ГКС	Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений и ulcerогенного действия
	Мифепристон	Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты в течение 8—12 сут после отмены мифепристона
	Ацетазоламид	Снижение экскреции ацетазоламида и повышение вероятности его побочного действия
	Спиронолактон	Антагонизм
	Анальгетики	Усиление побочных эффектов; рекомендуется избегать сочетания
	Ингибиторы АПФ	Антагонизм с гипотензивным действием

Таблица 16.3. Окончание

ЛС 1	ЛС 2	Результат взаимодействия
Диклофенак	Антикоагулянты	Повышение риска развития кровотечений при сочетании парентерального введения диклофенака со всеми антикоагулянтами; рекомендуется избегать сочетания
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	Гепарин	Повышение риска развития кровотечений при сочетании парентерального введения диклофенака со всеми антикоагулянтами (включая малые дозы гепарина); рекомендуется избегать сочетания
Индометацин	Диуретики	Антагонизм
	Калийсберегающие диуретики	Повышение риска развития гиперкалиемии
	Триамтерен	Отмечены случаи снижения почечной функции
Кетопрофен	—	—
Кеторолак	Антикоагулянты	Повышение риска развития кровотечений при сочетании парентерального введения кеторолака со всеми антикоагулянтами; рекомендуется избегать сочетания
	Гепарин	Повышение риска развития кровотечений при сочетании парентерального кеторолака со всеми антикоагулянтами; рекомендуется избегать сочетания
	Диуретики	Антагонизм
	Ингибиторы АПФ	Антагонизм с гипотензивным действием, повышение риска развития почечной недостаточности, гиперкалиемия
Мелоксикам	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия Снижение экскреции метотрексата
Пироксикам	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
Фенилбутазон	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия фениндиона
Флурбипрофен	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия

Литература

1. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В Серова., В.С Паукова. М.: Медицина, 1995.
2. Зупанец И.А. Современные подходы к клиническому выбору НПВС и ненаркотических анальгетиков. Журнал практического врача, 1998; 3: 51—2.
3. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. Рус. мед. журн. 2000; 17: 714—8.
4. Насонов Е.Л., Лебедева О.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: механизм действия и клиническое применение в ревматологии. Новости фармации и медицины, 1996; 1: 3.

Глава 17. Наркотические анальгетики

Указатель описаний ЛС

Морфин
Налоксон
Налтрексон
Пентазоцин**
Трамадол
Тримеперидин
Фентанил

Наркотические анальгетики включают группу природных и полусинтетических производных алкалоидов опия, а также синтетические соединения, обладающие морфиноподобными свойствами. Характерными свойствами наркотических анальгетиков являются:

- выраженная анальгетическая активность, проявляющаяся уменьшением даже сильной боли;
- развитие при повторных введениях психической и физической зависимости (наркомании).

В зависимости от характера связи с различными опиоидными рецепторами наркотические анальгетики, применяющиеся для облегчения болей, разделяют на несколько групп:

- Агонисты опиоидных рецепторов:
 - группа морфина и близких по структуре синтетических соединений: этилморфин, кодеин, декстрометорфан, декстропропроксифен, диаморфин, ди-гидрокодеин, гидроморфон, меперидин, метадон, морфин, оксикодон;
 - производные фенилпиперидина и другие опиоидные синтетические анальгетики: дименоксадол, фентанил, пиритрамид, просидол, тилидин, тримеперидин.
- Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов: бупторфанол, налорфин, налбуфин, пентазоцин.
- Частичные агонисты опиоидных рецепторов: бупренорфин.
- Агонисты опиоидных рецепторов со смешанным механизмом действия: трамадол.
- Антагонисты опиоидных рецепторов: налоксон, налтрексон.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В основе механизма действия наркотических анальгетиков лежит связывание их с опиоидными рецепторами антиноцицептивной (противоболевой) системы, что приводит к ее активации и вследствие этого к угнетению цАМФ, энергетического обмена и активности нейронов ноцицептивной системы. Существует несколько видов опиоидных рецепторов: μ - (мю), κ - (каппа) и δ - (дельта) рецепторы выполняют различные функции в разных отделах ЦНС. Так, μ -рецепторы опосредуют супраспинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания и физическую зависимость. Связывание эн-

догенных лигандов или наркотических анальгезирующих средств с κ -рецепторами вызывает супраспинальную анальгезию, миоз, седативный эффект и др. При этом взаимодействие с опиоидными рецепторами в лимбической системе уменьшает эмоциональное ощущение боли. На уровне серого вещества среднего мозга вокруг водопровода мозга активируются нисходящие пути, тормозящие болевые ощущения. На уровне сегментов спинного мозга подавляется переключение восходящих болевых импульсов.

Ранее к опиоидным рецепторам относили σ - (сигма) рецепторы, однако в настоящее время их таковыми не считают, так как с этими рецепторами могут связываться некоторые соединения, не являющиеся наркотическими анальгетиками. Существование разных опиоидных рецепторов, имеющих различное функциональное значение, и неодинаковая способность отдельных наркотических анальгетиков связываться с ними определяют особенности действия каждого препарата.

Нейрофизиологические исследования свидетельствуют об угнетении наркотическими анальгетиками таламических центров болевой чувствительности и блокировании передачи болевых импульсов к коре полушарий большого мозга, понижении суммационной способности ЦНС. Этот эффект является, по всей вероятности, ведущим в физиологическом механизме действия анальгетиков данной группы.

Наркотические анальгетики оказывают **сильное анальгезирующее действие**, за эталон которого принято действие 10 мг морфина при парентеральном введении. Большею анальгезирующей активностью обладает гидроморфон. Не уступают анальгезирующему действию морфина буторфанол, метадон, налбуфин, оксикодон. По сравнению с морфином менее выражен анальгезирующий эффект у бупренорфина, пентазоцина, пиритрамида, тримеперидина гидрохлорида, тилидины, фентанила, дименоксанола. Наименее выраженный анальгетический эффект вызывается декстропропоксифеном, этилморфином, кодеином, пен-

тазоцином, но и они подавляют ощущение боли в значительно большей степени, чем ненаркотические анальгетики.

К препаратам, оказывающим **умеренное обезболивательное действие** в сочетании с минимально выраженными побочными эффектами, могут быть отнесены декстропропаксифен, кодеин, меперидин, пентазоцин, пропаксифен, этилморфин. **Наиболее выраженным обезболивающим и наркотическим свойствами обладают диацетилморфин (героин) и морфин.**

Анальгезирующее действие наркотиков усиливается при субарахноидальном и эпидуральном введении. Этим пользуются при купировании особо тяжелых болевых синдромов.

Фармакокинетика

Морфин. Быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении (табл. 17.1). Биодоступность морфина при применении внутрь составляет 20—30%. С белками плазмы связывается 20% вещества, что определяет продолжительность действия морфина и скорость наступления фармакологического эффекта. Высокая липофильность морфина и наличие третичного азота в его молекуле обеспечивают легкую проходимость морфина через биологические барьеры.

Действие морфина развивается через 10—15 мин после подкожного введения и через 20—30 мин после приема внутрь. Период полувыведения морфина составляет 12—24 ч. Действие однократной дозы продолжается 3—6 ч.

Тримеперидин. Действие наступает через 10—20 мин и продолжается после однократной дозы в течение 3—4 ч. В целом препарат обычно лучше переносится, чем морфин, однако противоболевой эффект его несколько менее выражен.

Пентазоцин. Хорошо всасывается после приема внутрь, внутримышечного и подкожного введения. Связь с белками плазмы составляет 50—60%. Подвергается биотрансформации в печени с образо-

Таблица 17.1. Фармакокинетические параметры некоторых наркотических анальгетиков

Параметр	Морфин	Тримеперидин	Трамадол	Пентазоцин	Фентанил
Биодоступность при приеме внутрь	20—30%		68%		
Начало действия	Прием внутрь: 20—30 мин; п/к: 10—15 мин; в/в: 1—3 мин	П/к, в/м: 10—20 мин	2 ч	В/в: 2—3 мин; в/м: 15—30 мин	В/в: 1—3 мин; в/м: 5—7 мин
$T_{1/2}$	12—24 ч	2—3 ч	3—6 ч	2—3 ч	10—30 мин
Продолжительность действия, ч	3—6	3—4	Менее 12	Менее 3	Менее 1
Основной путь метаболизма	Печеночный, существует эффект «первого прохождения»		Печеночный	Печеночный	Печеночный, тканевой (почки, кишечник, надпочечники)
Основной путь элиминации	Почечный		Почечный	Почечный	Почечный

ванием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 2—3 ч. Экскретируется почками, 5—13% выводится в неизменном виде. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются соответственно через 2—3 и 15—30 мин после внутривенного введения; 15—30 и 30—60 мин после внутримышечного введения и приема внутрь. Продолжительность действия менее 3 ч.

Фентанил. При внутривенном введении эффект наступает через 1—3 мин, достигает максимума через 5—7 мин и продолжается 20—60 мин, при внутримышечном введении эффект достигает максимума через 7—15 мин. С белками крови связывается до 79% препарата. Клиренс составляет 0,4—0,5 л/мин, $T_{1/2}$ — 10—30 мин, объем распределения 60—80 л. Фентанил быстро перераспределяется из крови и мозга в мышцы и жировую ткань. Биотрансформируется в печени (N-деалкилирование и гидроксилирование), почках, кишечнике и надпочечниках. Выводится с мочой (75% в виде метаболитов и 10% в неизменном виде) и калом (9% в виде метаболитов). В кардиологии обычно используется в комбинации с дропериодом для купирования болевого синдрома при остром инфаркте миокарда.

Трамадол. После приема внутрь быстро всасывается. Биодоступность составляет примерно 68%. Максимум концентрации в крови достигается через 2 ч. Биотрансформация осуществляется в печени путем деметилирования и конъюгации с образованием различных метаболитов (один из них активный). Экскретируется преимущественно почками. Трамадол — препарат, обладающий самой слабой противоболевой активностью в группе наркотических анальгетиков. По своей противоболевой активности он занимает промежуточное положение между нестероидными противовоспалительными препаратами и «традиционными» наркотическими анальгетиками.

Место в терапии

Основным показанием к применению препаратов данной группы являются сильные боли, не купирующиеся при приеме ненаркотических анальгетиков.

В экстренных ситуациях наркотические анальгетики применяют при сильном болевом синдроме, вызванном развитием острого ИМ. Обычно в этом случае вводят внутривенно или внутримышечно морфин или фентанил в сочетании с дропе-

ридомом. Назначение наркотических анальгетиков в острой стадии ИМ обусловлено не только обезболивающим действием препаратов, но и их способностью устранять страх и напряжение.

Наркотические анальгетики применяют при развитии отека легких, вызванном острой сердечной недостаточностью. Эффективность их применения объясняется седативным действием, угнетением дыхательного центра, замедлением сердечного ритма (в результате снижения симпатического тонуса и активации блуждающего нерва) и уменьшением тонуса сосудов. Таким образом, наркотические средства при отеке легких снижают преднагрузку и в большей степени посленагрузку сердца. Обычно при отеке легких наркотические анальгетики вводят внутривенно. Препаратом выбора является морфин. При его непереносимости применяют тримеперидин или фентанил.

Морфин и другие наркотические анальгетики применяют для купирования сильной боли при расслаивающей аневризме аорты, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболии артерий конечностей, тромбозе почечных артерий.

Наркотические анальгетики применяют для лечения длительно сохраняющегося болевого синдрома. При этом в относительно легких случаях препаратом выбора является трамадол, который не вызывает привыкания при использовании в терапевтических дозах.

При необходимости можно назначать внутрь отдельно 50 мг меперидина, 50 мг пентазоцина, 65 мг пропоксифена или 25—50 мг декстропропоксифена, 5—30 мг кодеина, 10—15 мг этилморфина в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, при этом чаще применяют парацетамол в дозе 300—500 мг, реже — ацетилсалициловую кислоту в дозе 500 мг.

При более тяжелом болевом синдроме назначают более сильные наркотические анальгетики внутрь или парентерально.

При неэффективности подкожного, внутримышечного и внутривенного введения высоких доз наркотических анальгетиков морфин можно вводить субарахноидально или эпидурально.

При кратковременных операциях и диагностических процедурах используют фентанил, альфентанил, петидин, суфентанил.

Наркотические анальгетики могут оказывать противошоковое действие при остром ИМ и широко применяются с целью предупреждения болевого шока.

Побочные эффекты

К характерным побочным эффектам наркотических анальгетиков группы морфина относятся:

- миоз;
- артериальная гипотония;
- головокружение;
- нарушение внимания;
- угнетение дыхания;
- тошнота, рвота;
- угнетение перистальтики;
- спазм сфинктеров желчевыводящих путей и сфинктера печечно-поджелудочной ампулы (Одди), сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки. В результате этого могут возникать холестаз, острая задержка мочи, запоры.

Побочные эффекты препаратов группы наркотических анальгетиков сходны, однако существуют некоторые особенности в действии и индивидуальной переносимости отдельных препаратов пациентами.

Реакция на наркотический анальгетик во многом зависит от наличия или отсутствия у пациента психической или физической наркотической зависимости. Если она отсутствует, то после введения препаратов опиоидной группы наблюдаются характерные изменения поведения и настроения. Сначала отмечаются оживленность, расторможенность, эйфория, ускорение речи и ассоциативных процессов, снижение критики к собственному поведению, иногда изменения понимания окружающей обстановки и ориентации.

В дальнейшем подъем настроения сменяется сонливостью, при этом речь больного становится замедленной, внимание ослабленным, развивается апатия, возможна дисфория. Обычно отмечаются бледность и сухость кожи, пониженное

артериальное давление, брадикардия, расстройство координации движений, угнетение дыхания, снижение кашлевого и проприоцептивных рефлексов, выраженное уменьшение болевой чувствительности, вплоть до анальгезии, иногда рвота. Особенно характерно резкое сужение зрачков («зрачки с булавочную головку»).

Наркотические анальгетики могут вызывать **угнетение дыхания**, возникновение которого зависит от дозы и особенностей наркотического средства. Угнетение дыхания при действии наркотических анальгетиков достигает клинически значимой степени обычно при их передозировке вследствие угнетения функции дыхательного центра в стволе мозга и **бронхоспазма**. Наиболее выражено оно при применении морфина, в меньшей степени — фентанила.

Возбуждение блуждающих нервов при применении наркотических анальгетиков вызывает **брадикардию**. Появление **тошноты, рвоты** при применении наркотических анальгетиков также вызывается возбуждением блуждающих нервов вследствие воздействия препаратов на триггерную зону рвотного рефлекса (рвотного центра). Тошнота и рвота возникают у пациентов, не имеющих наркотической зависимости, при приеме многих наркотических анальгетиков, в частности морфина, буторфанола, тилидина, трамадола.

Действие наркотических анальгетиков на сердечно-сосудистую систему проявляется, кроме **брадикардии, расширения сосудов и артериальной гипотонией**, особенно значительными при внутривенном применении буторфанола, пиритрамида, морфина, пентазоцина. **Нарушения ритма сердца** могут наблюдаться при применении морфина.

Понижение основного обмена и температуры тела наблюдаются при приеме больших доз морфина и многих других наркотических анальгетиков.

Передозировка наркотических препаратов у пациентов без наркотической зависимости ведет к нарастанию интенсивности характерных побочных явлений, а также к сухости во рту, беспокойству, возможно развитие галлюцинаций, дели-

риозного психоза, внутричерепной гипертензии, мышечной ригидности, судорог.

В наиболее тяжелых случаях развивается токсическая кома, при этом возможна остановка дыхания. При передозировке принимаемых внутрь наркотических препаратов показано промывание желудка. При введении препаратов любым способом больной нуждается в интенсивной терапии, направленной прежде всего на восстановление дыхания и сердечной деятельности. В таких случаях показано внутривенное введение **налоксона** в разовой дозе 0,4 мг с повторением введения через каждые 2—3 мин до достижения суммарной дозы 10 мг.

Изменяя психоэмоциональное состояние больного, все наркотические анальгетики (за исключением трамадола) способны вызывать **психическую и физическую зависимость**, или наркоманию, пристрастие. Опасность развития наркомании коррелирует с силой анальгезирующего действия препарата.

Противопоказания и предостережения

Все препараты данной группы противопоказаны при:

- повышенной чувствительности к ним, к составляющим их компонентам (или к какому-либо препарату той же химической группы);
- склонности к судорожным реакциям;
- выраженной недостаточности функции почек, печени;
- терминальных состояниях, сопровождающихся угнетением дыхания;
- беременности и лактации.

При артериальной гипертензии противопоказано применение буторфанола, пентазоцина; осторожности требует применение других наркотических анальгетиков. С особой осторожностью следует применять препараты при нарушениях проводимости миокарда и сердечного ритма.

Все наркотические анальгетики противопоказаны или их применение ограничено при угнетении дыхания, пневмонии, бронхиальной астме, других заболеваниях

ях легких с уменьшением минутного объема дыхания; в наибольшей степени это относится к морфину, нальбуфину, фентанилу, альфентанилу, буторфанолу, пиритрамиду, в меньшей степени — к остальным препаратам.

Особая осторожность необходима также при применении наркотических анальгетиков у больных гипотиреозом (усиливается центральное тормозное действие), при болезни Аддисона, гипопитуитаризме, гиповолемии (из-за угрозы коллапса), анемии, кахексии, язвенном колите (большой риск развития токсического мегаколона с перфорацией), при панкреатите, дивертикулите, крайне тяжелом общем состоянии и хроническом легочном сердце. При кахексии особенно не рекомендуется назначать пиритрамид.

Детям наркотические анальгетики назначают только по жизненным показаниям.

Лицам, склонным к наркоманиям, хроническому алкоголизму, не рекомендуется назначать наркотические анальгетики, особенно препараты с выраженным наркотическим потенциалом.

Взаимодействия

Анальгетическое действие наркотических анальгетиков усиливают антидепрессанты, нейролептики, клонидин, соматостатин, кальцитонин и карбамазепин, которые могут быть использованы в качестве добавочной, коанальгетической терапии.

Способность мягких наркотических анальгетиков, лишенных тяжелых побочных эффектов (в частности, кодеина), усиливать действие ненаркотических анальгетиков широко используется при создании

комбинированных анальгетиков. Это позволяет добиться сильного анальгезирующего действия без опасности развития наркомании и других нежелательных последствий.

В сочетании с ингибиторами МАО действие наркотиков может резко усиливаться и привести к тяжелым побочным эффектам.

На фоне применения инсулина, кортикостероидов, гипотензивных средств фентанил необходимо использовать в меньшей дозе, так как все эти препараты повышают чувствительность к фентанилу. Сочетание фентанила и курареподобных препаратов усиливает действие последних.

Следует также иметь в виду, что фенотиазины, циклические антидепрессанты, бензодиазепины и алкоголь усиливают побочные действия наркотических анальгетиков (наркотические анальгетики нельзя сочетать с приемом алкоголя из-за возможных тяжелых непредсказуемых реакций).

Литература

1. Вейн А. М., Авруцкий М. Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997.
2. Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г. Биохимическая фармакология опиоидных рецепторов. *Нейрохимия*, 2000; 4: 259—66.
3. Bovill J.G. Pharmacokinetics of opiod agonists and antagonists. *Bailliere's clin. Anaesthesiol.* 1991; 3: 593—613.
4. Buck M.L., Blummer J.L. Opioids and other analgesics. Adverse effects in the intensive care unit. *Critical. care clin.* 1991; 3: 615—37.
5. Pasternak G.W. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical. Neuropharmacology* 1999; 16 :1.

Глава 18. Флеботонизирующие средства

Указатель описаний ЛС

Диосмин/гесперидин	
Детралекс	637
Трибенозид	

В этой главе рассматриваются лекарственные средства, применяемые для ликвидации явлений венозного застоя и купирования осложнений хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Основу фармакотерапии этой патологии составляют флеботонизирующие средства, которые применяются как перорально, так и в топических формах.

Для лечения осложнений хронической венозной недостаточности, протекающих со значительным воспалительным компонентом, используются нестероидные противовоспалительные препараты.

■ См. гл. 16. «НПВС».

Такие популярные среди поликлинических врачей средства, как тромбоцитарные дезагреганты (аспирин и пр.) и антикоагулянты непрямого действия (фенилин, варфарин), при лечении хронической венозной недостаточности используются крайне редко.

К флеботонизирующим (другое название — флебопротективные) средствам относятся вещества разных классов, часто имеющие растительное происхождение. Выделение препаратов в тот или иной класс определяется химическим веществом, которое является активным компонентом препарата. Используют гамма-бензопироны (микронизированная диосмин-гесперидиновая фракция), производные рутина или гидроксирутозиды, пикногенолы, сапонины, трибенозид.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Современные препараты обладают флебопротективным действием за счет комплексного многокомпонентного механизма действия. Помимо вентонизирующего они обладают также лимфопротективным действием и благоприятно сказываются на состоянии микроциркуляции. Под действием флеботоников уменьшается растяжимость вен, повышается их тонус и уменьшается застой крови. За счет стабилизации сосудистой стенки снижается проницаемость и увеличивается резистивность капилляров, что обеспечивает снижение объема образующейся интерстициальной жидкости и, как следствие, уменьшение явлений отека тканей. Некоторые препараты способны также оказывать противовоспалительное действие за счет блокады выброса медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина). Различные средства в разной степени воз-

Таблица 18.1. Фармакологическая активность флеботропных средств

Препарат	Венозный тонус	Лимфоотток	Микроциркуляция	Купирование воспаления
Гидроксирутозиды	++	+	+	+
Диосмин микронизированный	++	++	++	+
Сапонины	+	+	–	–
Пикногенолы	+	+	–	–
Трибенозид	+	–	+	+

действуют на те или иные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности (табл. 18.1).

Фармакокинетика

Флеботонизирующие средства при приеме внутрь всасываются достаточно плохо. Это приводит к необходимости либо прибегать к микронизации частиц (диосмин микронизированный — детралекс), что обеспечивает хорошую абсорбцию препарата и достижение максимальной концентрации в крови уже через 1—3 часа, либо повышать дозировку для достижения необходимого клинического эффекта. Последний путь чреват увеличением частоты аллергических и гастроирритивных реакций. Период полувыведения флеботонизирующих средств составляет 10—12 часов, они выводятся из организма в основном через кишечник.

При топическом использовании флеботоников их концентрация в базальном слое кожи составляет от 1,5 до 3% от исходной, в зависимости от применяемой формы (минимальная абсорбция у мазей, максимальная — у гелей). При локальном использовании флеботоники практически не попадают в кровь и не оказывают системного действия.

Место в терапии

Флеботонизирующие средства являются основой любой медикаментозной схемы лечения хронической венозной недостаточности, а у некоторых категорий больных (например, в старческом возрасте) могут стать единственным средством помощи пациентам.

Противопоказания и предостережения

Флеботонизирующие средства противопоказаны при индивидуальной чувствительности к компонентам препарата, а также в период беременности и лактации.

Взаимодействия

Взаимодействия флеботонизирующих препаратов с другими лекарственными веществами не описано.

Литература

Флебология. Руководство для врачей под редакцией В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001; 661 с.

Глава 2. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)

Указатель описаний ЛС

Дигидропиридины

Амлодипин	593
Омелар-Кардио	744
Нормодипин	739

Бенидипин	
Исрадипин	
Лацидипин	693
Манидипин	
Никардипин	724
Никардипин SR	
Нилвадипин	
Нимодипин	727
Нисолдипин	
Нитрендипин	729
Нифедипин	734
ОСМО-Адалат	744
Нифедипин GITS	
Нифедипин SR	
Фелодипин	
Фелодипин ER	

Бензодиазепины

Дилтиазем	645
Диазем	638

Дилтиазем SR

Фенилалкиламины

Верапамил	619
Верапамил SR	

Антагонисты кальция эффективно устраняют симптомы многих сердечно-сосудистых заболеваний, способствуют уменьшению выраженности патологических нарушений, в отдельных случаях благоприятно влияют на прогноз.

Классификация

Классификация антагонистов кальция построена в соответствии с различиями в химической структуре и тканевой селективности (табл. 2.1). К антагонистам кальция I поколения относят обычные таблетки и капсулы нифедипина, верапамила и дилтиазема. Антагонисты кальция III поколения представлены новыми лекарственными формами нифедипина, верапамила и дилтиазема, а также новыми производными дигидропиридинаамлодипином и лацидипином, которые иногда относят к III поколению антагонистов кальция.

Новые лекарственные формы антагонистов кальция представлены ретардированными таблетками или капсулами, таблетками с двухфазным высвобождением лекарственного вещества или лекарственными терапевтическими системами (табл. 2.2).

Механизм действия

Антагонисты кальция являются селективными блокаторами «медленных кальциевых каналов» (L-типа), локализованными в синоатриальных, атриовентрикулярных путях, волокнах Пуркинье, миофибриллах миокарда, гладкомышечных клетках сосудов, скелетных мышц. Они оказывают выраженное сосудорасширяющее действие и обладают следующими основными эффектами:

- антиангинальный, антиишемический;
- гипотензивный;
- органопротективный (кардиопротективный, нефропротективный);
- антиатерогенный;
- антиаритмический;
- снижение давления в легочной артерии и дилатация бронхов — некоторые антагонисты кальция (дигидропиридины);
- снижение агрегации тромбоцитов.

Таблица 2.1. Классификация антагонистов кальция (Т. Toko-Oka, W.G. Nayer, 1995 в модификации)

I поколение	II поколение		III поколение
	IIa	IIb	
Дигидропиридины (артерии >> миокард)			
Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
Бензодиазепины (артерии = миокард)			
Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины (артерии << миокард)			
Верапамил	Верапамил SR		

Таблица 2.2. Характеристика новых лекарственных форм антагонистов кальция

Лекарственная форма	Характеристика форм	ЛС
Таблетки (формы пролонгированного действия) (slow-release, sustained-release, extended-release)	Послойное микрокапсулирование. Длительность действия — 12—24 ч	Дилтиазем Верапамил Нифедипин
Капсулы (формы пролонгированного действия)	Микрогранулирование с растворимой капсулой. Длительность действия — 12—24 ч	Дилтиазем Верапамил
Таблетки с двухфазным высвобождением (rapid-retard)	Микрокапсулирование без оболочки и покрытые оболочкой. Длительность действия — 12 ч	Нифедипин
Лекарственные терапевтические системы (gastrointestinal therapeutic system, GITS)	Контролируемое высвобождение лекарственного вещества на основе осмотически действующей системы с полупроницаемой нерастворимой оболочкой (гастроинтестинальная терапевтическая система). Длительность действия — 24 ч	Верапамил Нифедипин

Основные эффекты

Антиангинальный эффект связан как с прямым действием антагонистов кальция на миокард и коронарные сосуды, так и с их влиянием на периферическую

гемодинамику. Блокируя поступление ионов кальция в кардиомиоцит, они снижают превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, уменьшая таким образом способность миокарда развивать механическое на-

пряжение, а следовательно, и снижая его сократимость. Действие этих ЛС на стенку коронарных сосудов ведет к их расширению (**антиспастический эффект**) и увеличению коронарного кровотока. Благодаря этому увеличивается снабжение миокарда кислородом, а влияние на периферические артерии (**артериальная вазодилатация**) приводит к снижению периферического сопротивления и АД (уменьшение посленагрузки), что уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде. В таком случае антиангинальный эффект сочетается с **кардиопротективным** (например, во время ишемии миокарда, в механизме которого лежит предотвращение нагрузки кардиомиоцитов ионами кальция).

Гипотензивный эффект антагонистов кальция связан с **периферической вазодилатацией**, при этом происходит не только снижение АД, но и повышается приток крови к жизненно важным органам — сердцу, головному мозгу, почкам. Гипотензивный эффект сочетается с умеренным **натрийуретическим и диуретическим эффектами**, что приводит к дополнительному снижению сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Кроме того, антагонисты кальция оказывают благоприятное влияние на морфологические изменения в сосудах и других органах-ми-

шенях АГ. **Кардиопротективный эффект** антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертонией связан с их способностью приводить к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшению диастолической функции миокарда. В основе этих эффектов лежит гемодинамическое действие (снижение посленагрузки) и уменьшение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция.

В результате снижения АД антагонисты кальция могут оказывать **триггерное влияние** на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпато-адреналовую системы, приводя к развитию побочных эффектов и, как следствие, плохой переносимости (табл. 2.3). Особенно это свойственно короткодействующим формам нифедипина (не рекомендованы для плановой терапии артериальной гипертонии). Сегодня созданы лекарственные формы дигидропиридинов пролонгированного действия, которые, благодаря медленному увеличению плазменной концентрации, не вызывают активации контррегуляторных механизмов и показывают лучшую переносимость.

Нефропротективный эффект антагонистов кальция основан на устранении вазоконстрикции почечных сосудов и повышении почечного кровотока. Кроме того, антагонисты кальция **увеличивают скорость клубочковой фильтрации**

Таблица 2.3. Триггерное влияние антагонистов кальция на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпато-адреналовую системы

ЛС	Ренин плазмы		Альдостерон		Норадреналин плазмы	
	ОЭ	ДЭ	ОЭ	ДЭ	ОЭ	ДЭ
Дигидропиридины						
Никардипин	↔↑	↔↑	↔	↔	↑	↔
Нитрендипин	↔	↔↑	↔	↔	↑	↔
Нифедипин	↑	↔↑	↔	↔	↑	↑
Бензодиазепины						
Дилтиазем	↔	↔↑	↔	↔	↑	↑
Фенилалкиламины						
Верапамил	↔	↔	↔	↔	↔↑	↑

ОЭ — острые эффекты, ДЭ — длительные эффекты, ↓ — угнетение, ↑ — увеличение, ↔ — нет влияния.

Таблица 2.4. Влияние антагонистов кальция на почечную гемодинамику (в %)

ЛС	Клубочковая фильтрация	Почечный кровоток	Почечное сосудистое сопротивление
Дигидропиридины			
Амлодипин	↑13	↑19	↓25
Нитрендипин	↔	↔	↓
Нифедипин	↑13	↑20	↓25
Фелодипин	↑5	↔	↓22
Бензодиазепины			
Дилтиазем	↑5	↑8	↓15
Дилтиазем при нарушенной функции почек	↑48	↑39	↑22
Фенилалкиламины			
Верапамил	↔	↔	↓13

↓ — уменьшение, ↑ — увеличение, ↔ — нет влияния.

(табл. 2.4). В результате внутрипочечного перераспределения кровотока увеличивается Na^+ -урез, дополняющий гипотензивное действие антагонистов кальция. Важно отметить, что антагонисты кальция эффективны даже у пациентов с начальными проявлениями нефроангиосклероза и благодаря способности подавлять пролиферацию клеток мезангиума осуществляют **нефропротекцию**. К другим механизмам нефропротективного эффекта антагонистов кальция относятся торможение почечной гипертрофии и предотвращение нефрокальциноза благодаря уменьшению перегрузки клеток почечной паренхимы ионами кальция.

Антиатерогенный эффект антагонистов кальция подтвержден в клинических исследованиях и возникает за счет следующих механизмов:

- ↓ адгезии моноцитов;
- ↓ пролиферации и миграции ГМК;
- ↓ депонирования эфиров холестерина;
- ↑ оттока холестерина;
- ↓ агрегации тромбоцитов;
- ↓ высвобождения факторов роста;
- ↓ продукции супероксида;
- ↓ перекисного окисления липидов;
- ↓ синтеза коллагена.

Тканевая селективность

Верапамил и дилтиазем имеют тропность действия одновременно к миокарду и сосудам, дигидропиридины отличаются большей тропностью к сосудам, причем у некоторых из них имеется избирательная тропность к коронарным (нисолдипин) или мозговым сосудам (нимодипин) (табл. 2.5).

Подобная тканевая селективность антагонистов кальция обуславливает различие их эффектов (табл. 2.6):

- умеренная вазодилатация у верапамила, который обладает отрицательным хронотропным, дромотропным и инотропным эффектами;
- выраженная вазодилатация у нифедипина и других дигидропиридинов, которые практически не оказывают влияния на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда;
- фармакологические эффекты дилтиазема занимают промежуточное положение.

Фармакокинетика

Большинство антагонистов кальция назначают внутрь. Верапамил, дилтиазем,

Таблица 2.5. Тканевая селективность антагонистов кальция

ЛС	Миокард	Проводящая система сердца	Гладкая мускулатура сосудов
Дигидропиридины			
Амлодипин	+	-	++++
Лацидипин	+	-	++++
Никардипин	+	-	++++
Нимодипин	+	-	++++ (мозговые)
Нисолдипин	+	-	++++ (коронарные)
Нитрендипин	+	-	+++
Нифедипин	+	-	++
Фелодипин	+	-	++++
Бензодиазепины			
Дилтиазем	+	+	+
Фенилалкиламины			
Верапамил	+	+	+

Таблица 2.6. Фармакологические эффекты антагонистов кальция

ЛС	Синусовый узел	Сократимость миокарда	A-V-узел	Периферическая вазодилатация
Дигидропиридины				
Нифедипин	↔	↓ (↔)	↔	↑↑
Бензодиазепины				
Дилтиазем	↓	↓	↓	↑
Фенилалкиламины				
Верапамил	↔↓	↓↓	↓↓	↑

↓ — уменьшение, ↑ — увеличение, ↔ — нет влияния.

нифедипин, нимодипин имеют формы для парентерального введения.

Антагонисты кальция являются липофильными ЛС. После приема внутрь они характеризуются быстрой скоростью всасывания, но значительно вариабельной биодоступностью, что связано с наличием у них «эффекта первого прохождения» через печень. В плазме крови ЛС сильно связываются с белками, преимущественно с альбуминами и в меньшей степени — с липопротеидами. Скорость достижения максимальной концентрации

в плазме крови ($C_{\max}$) и TS зависят от лекарственной формы антагонистов кальция: от 1—2 ч — у ЛС I поколения до 3—12 ч — у II—III поколения (табл. 2.7).

Поскольку гемодинамические эффекты антагонистов кальция являются зависимыми от дозы, то важной фармакокинетической характеристикой антагонистов кальция с пролонгированным действием является отношение $C_{\max}$ к $C_{\min}$ в плазме крови.

Чем ближе величина соотношения $C_{\max}$ к $C_{\min}$ к единице, тем стабильнее плазменная концентрация в течение суток, отсут-

Таблица 2.7. Сравнительная фармакокинетика антагонистов кальция

ЛС, средняя терапевтическая доза (мг/сут)/ кратность приема	ПВ, %	C _{max} , нг/мл	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	F, %	СВ, %	V _d , л/кг	Выведение, %
Дигидропиридины								
Амлодипин 5—10/1		2—12	6—12	36	65—80	99	21	Почки — 100
Исрадипин, 10—22,5/2—3		3—6,5	1,5—2	7—8	15—24	95	4	Почки — 60—65
Исрадипин SRO, 5—10/1—2		2	5—7	5—8				ЖКТ — 25—30
Лацидипин 2—4/1			2,5	13—19	10	95		Почки — 30, ЖКТ — 70
Никардипин 60—120/3		6—58	1	4—5	7—30	> 95		Почки — 60, ЖКТ — 35
Нимодипин 240/4		59—127	1—2	8—9	12	> 95		Почки — 50, ЖКТ — 30
Нисолдипин 10—20/2		3—5	1—2	8—12	4—8	99	2,7	
Нитрендипин 10—20/1—2		42	2	8	15—25	98	13,4	Почки — 60, ЖКТ — 30
Нифедипин, 30—80 /3—4	>90	15—200	0,5—1	2	32—57	92—98	0,6—1,4	Почки — 100
Нифедипин SR 40—80/2; GITS 30—60 (до 90)/1		20—70	3—6	4—5				
Фелодипин, 10—20/2—3		5—40	2—3	10	15—22	99	4—10	Почки — 70,
Фелодипин ER, 5—10/1—2		12—34	2—8	15				ЖКТ — 10
Бензодиазепины								
Дилтиазем, 240—360/3	>90	50—300	1—2	3—4,5	30—44	80—86	5,3	Почки — 100
Дилтиазем SR, 180—360/1—2		20—80	3—5	5—8				
Фенилалкиламины								
Верапамил, 240—360/3	>90	80—400	1—2	3—7	10—30	84—93	1,6—6,8	Почки — 100
Верапамил SR, 120—240 (до 300)/1—2			100	5—7	5—9			

ствуют резкие «пики» и «спады» концентрации препаратов в плазме, что, с одной стороны, обеспечивает стабильность эффекта, а с другой, не стимулирует стрессорные системы организма (табл. 2.8).

Место в клинической практике

Особенности фармакологической активности отдельных представителей антагонистов кальция определяют показания к

Таблица 2.8. Фармакокинетические и фармакодинамические показатели стабильности гемодинамического (гипотензивного) действия антагонистов кальция

ЛС	Отношение $C_{\max}/C_{\min}$	Отношение Т/Р (%)
Дигидропиридины		
Амлодипин	1,5	63 (50—100)
Исрадипин SRO	2,6	44 (10—80)
Нифедипин SR	10,4	60 (50—69)
Нифедипин GITS		84
Фелодипин ER	2,9	38 (30—45)
Бензодиазепины		
Дилтиазем SR	2,4	51 (20—80)
Фенилалкиламины		
Верапамил SR	5,6	82 (45—100)

их использованию при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (табл. 2.9).

Фармакологическое действие дилтиазема и особенно верапамила во многом похоже на бета-адреноблокаторы. Поэтому эти антагонисты кальция часто применяют у пациентов, не имеющих сердечной недостаточности или выраженного снижения сократимости миокарда, в случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны, не переносятся или недостаточно эффективны.

Дигидропиридины (нифедипин GITS, лацидипин, амлодипин) являются препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у пациентов с поражением сонных артерий.

Кроме того, есть основания полагать, что у пациентов с артериальной гипертензией некоторые дигидропиридины (лацидипин, нифедипин GITS) способны не только эффективно контролировать симптомы заболевания и предупреждать сердечно-сосудистые осложнения, но и замедлять прогрессирование атеросклероза.

Противопоказания

Противопоказания для назначения антагонистов кальция (табл. 2.10) обусловлены их неблагоприятными эффектами на

функции миокарда (брадикардический, снижение сократимости миокарда — верапамил и дилтиазем) и гемодинамику, особенно при острых состояниях, сопровождающихся склонностью к гипотонии и повышенной активностью симпатoadrenalной системы.

Предостережения

Способы контроля

Для оценки эффективности и своевременного выявления нежелательного влияния антагонистов кальция важно контролировать АД, ЧСС, атриовентрикулярную проводимость (длительностью интервала Р—Q на ЭКГ — верапамил и дилтиазем), а также наличие и степень выраженности сердечной недостаточности. Появление последней может служить поводом для их отмены.

Дигидропиридины

При метаанализе ряда клинических исследований дигидропиридинов при артериальной гипертензии высказано предположение об увеличении риска коронарных осложнений при использовании этих ЛС. Полагают, что такой эффект свойствен коротко действующему нифедипину, который может вызвать рефлекторную

Таблица 2.9. Показания к назначению антагонистов кальция

Показания	Дигидропиридины	Дилтиазем	Верапамил
Артериальная гипертония	+	+	+
Стенокардия напряжения	+	+	+
Вазоспастическая стенокардия	+	+	+
Нестабильная стенокардия	–	+	+
Инфаркт миокарда	–	+	+
Синдром Рейно	+	+	+
Наджелудочковая тахикардия	–	+	+
Мерцание предсердий	–	+	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	–	+	+

Таблица 2.10. Противопоказания для назначения антагонистов кальция

Заболевание	Дигидропиридины	Дилтиазем Верапамил
Артериальная гипотония	+	+
Сердечная недостаточность ПІ и IV ФК или существенное снижение сократительной способности миокарда	+ ¹	+
Синдром слабости синусового узла	+	+
Острый инфаркт миокарда	+	+
Нестабильная стенокардия	+ ²	
Аортальный и субаортальный стеноз	+	
Синдром WPW		+
Выраженные нарушения атриовентрикулярной проводимости		+
Выраженная брадикардия		+

¹ За исключением амлодипина и фелодипина.

² Нифедипин короткого действия без одновременного использования β-адреноблокаторов.

активацию симпатно-адреналовой системы, связанную с быстро развивающейся вазодилатацией и ведущую к повышению потребности миокарда в кислороде и склонности к аритмиям. Убедительных данных о повышении риска коронарных осложнений при использовании антагонистов кальция пролонгированного действия (амлодипина, фелодипина, нифедипина и др.) нет. В связи с этим желательно использовать длительно действующие

антагонисты кальция, эффект которых начинается плавно и сохраняется в течение суток.

Нифедипин короткого действия можно применять только в средних или небольших дозах. Целесообразно использовать его в комбинации с β-адреноблокаторами. Следует избегать назначения производных дигидропиридина и их препаратов — при нестабильной стенокардии, короткого действия — при любой форме стенокар-

дии. Сочетание коротко действующих производных дигидропиридина и нитратов приводит к усугублению неблагоприятных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией.

Сочетание с бета-адреноблокаторами

Сочетание с бета-адреноблокаторами желательно при применении производных дигидропиридина. При применении дилтиазема, и особенно верапамила, высок риск усугубления неблагоприятных эффектов, свойственных каждому из ЛС в отдельности (угнетение функции синусового узла, атриовентрикулярной проводимости, отрицательный инотропный эффект). Поэтому такое сочетание ЛС используют крайне редко с особой осторожностью только у больных с нормальной сократительной способностью левого желудочка, нормальной атриовентрикулярной проводимостью и функцией синусового узла или не используют вовсе. В/в введение верапамила у больных, недавно принимавших бета-блокаторы (и наоборот), может привести к асистолии.

Пожилой возраст

Пожилым пациентам антагонисты кальция следует назначать в низких дозах, учитывая снижение метаболизма этих ЛС в печени. При изолированной систолической гипертонии и склонности к брадикардии желательно назначать дигидропиридиновые производные пролонгированного действия.

Беременность

У беременных антагонисты кальция относятся к категории С.

Побочные эффекты

Следующие побочные эффекты являются **общими для всех антагонистов кальция** (табл. 2.11):

- **эффекты, связанные с периферической вазодилатацией:** головная боль, гиперемия кожных покровов лица и шеи, сердцебиение, отеки голеней, артериальная гипотония;
- **нарушения проводимости:** брадикардия, атриовентрикулярные блокады;

Таблица 2.11. Частота (%) побочных эффектов антагонистов кальция

Побочные эффекты	Производные дигидропиридина	Дилтиазем	Верапамил
Жар, покраснение лица	6—25	0—3	6—7
Головная боль	1—34	4—9	6
Сердцебиение, тахикардия	25	0	0
Головокружение	3—12	6—7	7
Запор	0	4	34
Сыпь	Редко	Редко	0—2
Отеки	1—8	6—10	6
Побочные эффекты	Частота		
Вазодилатация	ПД > Д > В		
Отрицательный инотропный эффект	В > Д > ПД		
Расстройства проводимости	В > Д > ПД		
Желудочно-кишечные эффекты	В > Д > ПД		
Изменение толерантности к глюкозе	ПД > В > Д		
Лекарственные взаимодействия	В > ПД > Д		

ПД — производные дигидропиридина; Д — дилтиазем; В — верапамил.

Таблица 2.12. Лекарственные взаимодействия антагонистов кальция

Антагонисты кальция	Взаимодействующие ЛС	Результат взаимодействия
Фармакодинамические взаимодействия		
Все ЛС	НПВС	Противодействие антигипертензивному эффекту
Все ЛС	ЛС для ингаляционного наркоза	Усиление гипотонии
Все ЛС	α -адреноблокаторы	Усиление антигипертензивного эффекта
Верапамил, фелодипин	Антиаритмические ЛС I класса	Усиление кардиодепрессивных эффектов
Верапамил, дилтиазем	β -адреноблокаторы	То же
Фармакокинетические взаимодействия		
Все ЛС	Циметидин	Замедление метаболизма антагонистов кальция
Верапамил	Фенобарбитал	Увеличение клиренса верапамила
Верапамил, дилтиазем, фелодипин	Сердечные гликозиды	Увеличение концентрации сердечных гликозидов, увеличение риска побочных эффектов и передозировки
Верапамил, дилтиазем	Теofilлин, хинидин, валоприаты, карбамазепин	Подавление метаболизма и увеличение концентрации в плазме, увеличение риска побочных эффектов и передозировки
Верапамил, нифедипин	ЛС с высоким связыванием с белками плазмы (хинидин, антикоагулянты, НПВС, антиконвульсанты)	Изменение связывания с белками плазмы и увеличение свободной концентрации, увеличение риска побочных эффектов и передозировки
Верапамил	Эритромицин	Замедление метаболизма верапамила

■ **желудочно-кишечные расстройства:** запоры, диарея.

Частота возникновения отдельных побочных эффектов зависит от особенностей действия используемого ЛС. При приеме короткодействующей лекарственной формы нифедипина наряду с **артериальной гипотонией** возможны появление тахикардии, возникновение или усугубление ишемии миокарда; при использовании длительно действующих производных дигидропиридина, верапамила и дилтиазема

такой реакции не возникает. Выраженная артериальная гипотония чаще развивается при внутривенном введении или применении высоких доз ЛС. Появление отеков голеней, как правило, связано с дилатацией артериол и не является проявлением сердечной недостаточности. Они уменьшаются при снижении дозы ЛС, однако часто проходят и без изменения терапии при ограничении физической активности.

Случаи **передозировки** антагонистов кальция при использовании терапевтиче-

ских доз пока неизвестны. Лечение проводится с помощью внутривенной инфузии хлорида кальция.

Взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия (табл. 2.12) проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта (усилением или снижением) и усилением кардиодепрессивных эффектов (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям и т.д.).

Такие взаимодействия наблюдаются на уровне изменения активности метаболизма в печени (верапамил и дилтиазем угнетают цитохром P450) и связывания с бел-

ками плазмы (для ЛС с высоким связыванием и узким терапевтическим индексом).

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Библиотека журнала «Ремедиум». М., 1999; 140 с.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертонии. М., 1999; 215 с.
3. Naylor W.G. Amlodipine. Spring-Verlag, 1993; 30—226.
4. Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonists drugs. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990; 2nd ed.; 326 p.
5. Opie L.H. Myocardial protection by calcium antagonists. Author's Publishing House, N.Y. 1994; 195 p.

Глава 3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Указатель описаний ЛС

Беназеприл	
Делаприл*	
Каптоприл	676
Капотен	674
Квинаприл	
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Мозексиприл	713
Периндоприл	747
Престариум	756
Рамиприл	767
Спираприл	779
Трандолаприл	789
Фозиноприл	
Цилазаприл	823
Эналаприл	828
Инворил	659
Рениприл	768
Эднит	828
ЭналаприлГЕКСАЛ	832
Энам	836
Энаренал	837
Эналаприл/гидрохлоротиазид	
Рениприл ГТ	769

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) представляют собой высокоэффективные препараты, широко используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Актуальность их применения в практике лечения ССЗ обусловлена эффектами блокады нейрогуморальных систем, высокой антигипертензивной активностью, кардио- и нефропротективными свойствами.

Номенклатура ингибиторов АПФ в течение последних лет неуклонно расширялась и включила в себя более 30 препаратов, которые различаются по фармакокинетическим свойствам, продолжительности действия, активности исходного препарата и степени тканевой биодоступности. По химическому строению препараты различаются по тому, какая химическая группа (сульфгидрильная, карбоксиалкильная, фосфинильная или гидроксамовая) в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-I-превращающего фермента. Однако эти различия в химическом строении не оказывают значимого влияния на клиническую эффективность препаратов.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В основе основных клинически значимых фармакологических эффектов ингибиторов АПФ лежит их способность подавлять активность фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (кининазы II, или АПФ), и таким образом влиять на функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рис. 3.1).

Лишь 10—15% ангиотензина II в организме образуется благодаря участию АПФ, существует альтернативный путь его биосинтеза с участием фермента химазы и химазоподобного фермента CAGE. Кроме того, возможна трансформация ангиотензина I в ангиотензин II при участии тканевого активатора плазминогена, катепсина G, тонина и других биологически активных веществ. При этом в одних органах и тканях преобладает классический путь образования ангиотензина II (правые отделы сердца), в других — альтернативный (левые отделы сердца, наружная оболочка кровеносных сосудов). В некоторых тканях (сосудистый эндоте-

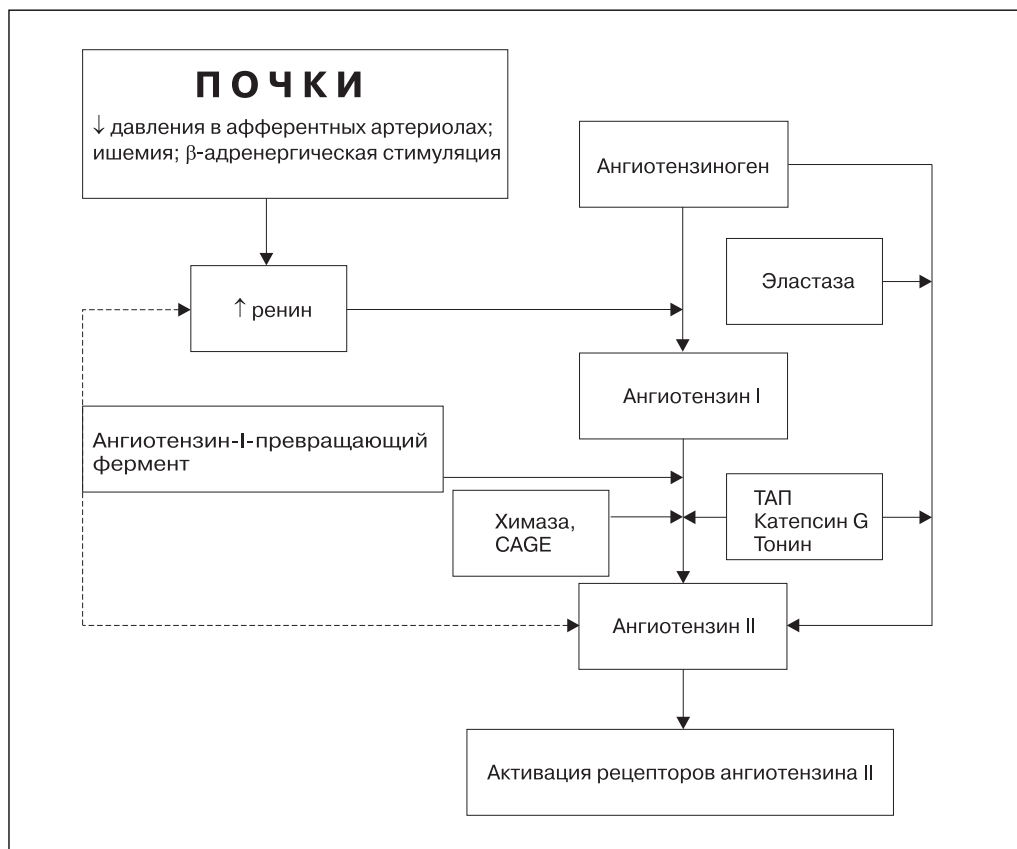


Рис. 3.1. Механизм активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

— активация;
- - - - - подавление.

лий) образование ангиотензина II осуществляется сбалансированно разными путями.

Результатом ингибирования АПФ является подавление эффектов ангиотензина II (рис. 3.2).

Действие ингибиторов АПФ не ограничивается блокадой превращения малоили неактивного ангиотензина в активное прессорное вещество ангиотензин. Препараты этой группы способны тормозить секрецию альдостерона и вазопрессина. Другим эффектом ингибиторов АПФ, также непосредственно связанным с инактивацией АПФ, является предупреждение деградации брадики-

нина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора. Кроме того, под влиянием ингибиторов АПФ снижается синтез других сосудосуживающих и антинатрийуретических веществ (норадреналина, аргинина-вазопрессина, эндотелина-1), участвующих в патогенезе кардиальной дисфункции и артериальной гипертензии. Различают следующие основные фармакологические эффекты ингибиторов АПФ:

Нейрогуморальные

- Уменьшение образования ангиотензина II, а также синтеза и секреции альдос-

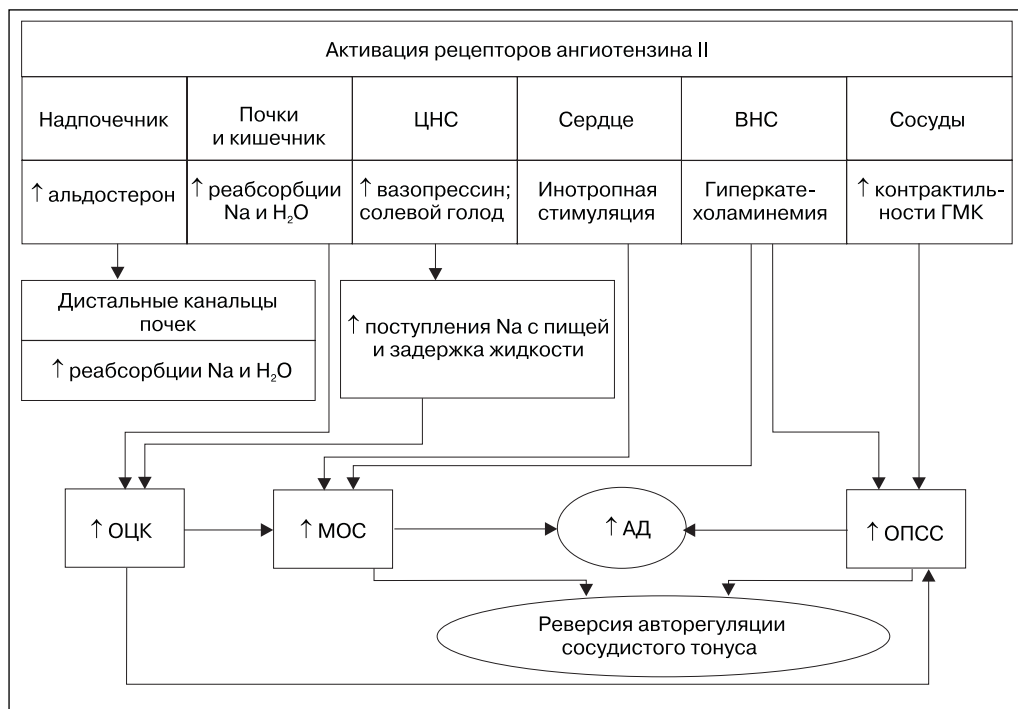


Рис. 3.2. Последствия активации рецепторов ангиотензина II

ОЦК — объем циркулирующей крови; МОС — минутный объем сердца, АД — общее периферическое сосудистое сопротивление.

терона и ослабление основных эффектов РААС.

- Уменьшение высвобождения антидиуретического гормона.
- Накопление кининов в тканях и крови и потенцирование эффектов, реализующихся преимущественно благодаря активации V₂-брадикининовых рецепторов.
- Снижение активности симпатико-адреналовой системы.
- Повышение парасимпатического тонуса, оптимизация барорефлекторных кардиоваскулярных механизмов.
- Увеличение высвобождения NO (эндотелиального фактора расслабления), простагландинов I₂ и E₂, предсердного натрийуретического пептида, тканевого активатора фибриногена.
- Уменьшение секреции эндотелина-1 и образования ингибитора активатора плазминогена типа 1.

Гемодинамические

- Снижение системного АД, ОПСС и посленагрузки (системное расширение артериальных сосудов).
- Снижение преднагрузки (расширение венозных сосудов).
- Улучшение регионального кровообращения в сердце, почках, отделах ЦНС и других органах.
- Потенцирование зависимой от эндотелия вазодилатации, индуцируемой ацетилхолином и серотонином.
- Потенцирование эффектов нитропруссид натрия и предотвращение развития толерантности к нему¹.

Кардиальные

- Обратное развитие ГЛЖ, миокардиофиброза и уменьшение объемов камер сердца.

¹ По данным ряда авторов.

- Замедление темпов ремоделирования сердца, предотвращение дилатации левого желудочка.
- Защита кардиомиоцитов (сохранение макроэргических фосфатов и цитозольных ферментов в клетке при ишемии).
- Антиаритмический эффект.

Сосудистые

- Антипролиферативный и антимиграционный эффект в отношении ГМК, нейтрофилов и моноцитов.
- Улучшение функции эндотелия.
- Антитромбоцитарный эффект, потенцирование эндогенного фибринолиза.
- Профилактика повреждения атеросклеротической бляшки.
- Улучшение податливости сосудистой стенки.

Почечные

- Расширение афферентных (приносящих) и в еще большей мере эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков и как следствие — уменьшение выраженности внутриклубочковой гипертензии.
- Повышение натрийуреза и диуреза с задержкой калия в организме (калийсберегающее действие).
- Увеличение кровотока в мозговом веществе почек.
- Уменьшение размеров пор в клубочковом фильтре в результате сокращения мезангиальных клеток.
- Торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, клеток эпителия почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса.

Метаболические

- Уменьшение инсулинорезистентности (повышение чувствительности периферических тканей к инсулину).
- Повышение синтеза ЛПВП, распада ЛПОНП и уменьшение синтеза триглицеридов.
- Противовоспалительное действие.

Тканевые эффекты ангиотензина II, а также других эффекторных пептидов РААС — ангиотензиногена, ангиотензина (1—7), ангиотензинов I, III, IV — опосредованы специфическими ангиотензиновыми (AT-) рецепторами. В настоящее время

идентифицированы AT₁-, AT₂-, AT₄-рецепторы и предполагается существование AT₃- и AT_x-рецепторов, однако сердечно-сосудистые эффекты активации РААС реализуются главным образом через AT₁-рецепторы.

Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ при систолической дисфункции левого желудочка

Воздействие ингибиторов АПФ на основные патогенетические звенья при систолической дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. В развитии кардиопротективного эффекта имеет значение фактор подавления активности нейрогуморальных систем, что сопровождается ослаблением вазоконстрикторных и антидиуретических компонентов патогенеза СН.

Структурно-морфологические изменения миокарда, происходящие под влиянием лечения ингибиторами АПФ, заключаются в уменьшении дилатации камер сердца, обратном развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что приводит к повышению сократительной способности миокарда и сердечного выброса, а также улучшению диастолического наполнения желудочков сердца. В замедлении процесса ремоделирования сердца и сосудов играют роль антиишемический, дезагрегационный эффекты, положительное влияние на функцию эндотелия, подавление пролиферации соединительнотканых элементов стромы миокарда.

Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ при АГ

Ингибиторы АПФ представляют собой практически единственные пока антигипертензивные препараты, которые одновременно подавляют прессорные системы регуляции АД и активируют вазодилататорные процессы. Обладая свойствами нейрогуморальных модуляторов, эти препараты подавляют образование таких сосудосуживающих веществ, как ангиотензин II, альдостерон, а также норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1. При этом повышается уровень

вазодилаторов: брадикинина, оксида азота, эндотелиального фактора гиперполяризации, простагландинов E_2 и I_2 .

Результатом гуморальных эффектов ингибиторов АПФ служит выраженное снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), при незначительном повышении ударного и минутного объемов сердца (МОС) без существенного изменения частоты сердечных сокращений.

Снижение системного АД под влиянием ингибиторов АПФ сопровождается улучшением кровотока в органах-мишенях. Длительное применение данных препаратов сопровождается обратным развитием ГЛЖ, замедлением темпов прогрессирования нефропатии, уменьшением явлений СН. В нескольких метаанализах показано, что по способности вызывать обратное развитие ГЛЖ при АГ ингибиторы АПФ превосходят другие классы антигипертензивных средств. При этом выраженное антигипертрофическое действие ингибиторов АПФ не может быть объяснено только эффектом снижения системного АД, а является также следствием вмешательств на нейрогуморальном уровне.

Ангиопротективное влияние ингибиторов АПФ заключается в подавлении роста и пролиферации ГМК и фибробластов средней оболочки сосудов, что приводит к уменьшению гипертрофии стенки артерий и увеличению их просвета. Кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают явления дисфункции эндотелия и ослабляют вазоконстрикторные реакции.

Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ при ишемической болезни сердца

При лечении больных с разными формами ИБС наряду с гемодинамическими и нейрогуморальным имеют значение антиишемический, антиатерогенный эффекты ингибиторов АПФ, а также их благоприятное влияние на функцию эндотелия. Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, ингибиторы АПФ оказывают благоприятный клинический эффект при инфаркте миокарда, вмешиваясь в процессы ремоделирования

сердца и сосудов, а также влияя на очаги некроза в миокарде.

Фармакокинетика

Среди препаратов — ингибиторов АПФ различают **активные лекарственные формы** (каптоприл, либенаприл, лизиноприл и ценонаприл) и **пролекарства** (все остальные препараты). Последние, всасываясь в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), превращаются в активные диацидные метаболиты (например, эналаприл превращается в эналаприлат, фозиноприл — в фозиноприлат).

L. Orie (1994) предложил выделять три класса ингибиторов АПФ. К первому классу он отнес липофильные ингибиторы АПФ (каптоприл, алацеприл и альтиоприл), которые сами обладают фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям. В результате биотрансформации этих активных ингибиторов АПФ образуются активные и неактивные метаболиты, которые выводятся путем почечной экскреции. Второй класс — пролекарства, которые становятся активными (в форме диацидных метаболитов) лишь после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других органах и тканях. Основной путь их элиминации — почечная экскреция, хотя часть препаратов данного класса может выводиться с желчью и калом (так называемый подкласс ПА, включающий спираприл, трандолаприл и фозиноприл). Третий класс ингибиторов АПФ представлен гидрофильными препаратами (лизиноприл, ценонаприл), которые не метаболизируются в организме, циркулируют в крови вне связи с белками плазмы и выводятся почками в неизменном виде.

Фармакокинетика различных ингибиторов АПФ — активных лекарственных форм и пролекарств характеризуется некоторыми различиями (табл. 3.1). Различия отдельных представителей группы ингибиторов АПФ по степени биодоступности не имеют существенного клинического значения. Гораздо большую роль играет степень липофильности.

Таблица 3.1. Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Связывание с тканевым АПФ	Липофильность	Период полувыведения, ч
Беназеприл	17—28	95—97	++++	+++	21—22
Каптоприл	75—90	25—30	+	+	2—6
Квинаприл	30—50	95—97	++++	+++	1—3
Лизиноприл	6—60	5—10	++	—	7—13
Моэксиприл	22	50—72	+	++	10
Периндоприл	65—95	20	+++	++	27—33
Рамиприл	55—65	56	++	++	23—48
Спираприл	28—69	89	+	++	40
Трандолаприл	40—60	80—94	++	++	16—24
Фозиноприл	32	95	+++	+++	12—15
Эналаприл	40	50	++	++	2—11,5

Гидрофильные ингибиторы АПФ, такие как лизиноприл, церонаприл, не метаболизируются в организме и выводятся почками в неизменном виде. Липофильные препараты частично метаболизируются в печени, а также в слизистой оболочке ЖКТ и внесосудистых тканях с образованием активных метаболитов, часть из которых обладает биологической активностью:

ЛС	Активный метаболит
Беназеприл	Беназеприлат
Каптоприл	—
Квинаприл	Квинаприлат
Лизиноприл	—
Моэксиприл	Моэксиприлат
Периндоприл	Периндоприлат
Рамиприл	Рамиприлат
Спираприл	Спираприлат
Трандолаприл	Трандолаприлат
Фозиноприл	Фозиноприлат
Эналаприл	Эналаприлат

Кроме того, установлено, что показатель липофильности коррелирует с сродством к тканевой РААС и степенью связывания с тканевым АПФ. В эксперимен-

тальных исследованиях при использовании радионуклидного метода были продемонстрированы различия в способности отдельных ингибиторов АПФ вызывать снижение образования ангиотензина II в тканях. Наиболее высокая степень сродства к тканевой и плазменной РААС была отмечена у квинаприлата, беназеприлата, наиболее низкая — у эналаприлата, лизиноприла.

Для большинства ингибиторов АПФ и их активных метаболитов почечная экскреция служит основным механизмом элиминации. Вместе с тем у фозиноприла, рамиприла, моэксиприла и трандолаприла имеется дополнительный путь выведения. Эти препараты и их метаболиты выводятся не только почками, но также с желчью и калом. При нефропатии применение этих препаратов сопряжено с меньшим риском развития осложнений.

По продолжительности действия ингибиторы АПФ принято классифицировать на:

- препараты короткого действия, которые необходимо принимать 2—3 р/сут (например, каптоприл);
- препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1—2 р/сут (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Продолжительность фармакологического действия и особенности назначения ингибиторов АПФ

Препарат	Начало развития гипотензивного эффекта	Максимальный эффект, ч	Продолжительность действия, ч	Кратность приема	Взаимодействие с пищей
Каптоприл	10—30 мин	1—1,5	8—12	2—3	↓ биодоступности на 50%
Эналаприл	1—2 ч	4—6	12—24	1—2	Нет
Фозиноприл	45—60 мин	2—6	12—24	1	Нет
Рамиприл	1—2 ч	3—5	Не более 24	1	Нет
Лизиноприл	2—4 ч	4—6	18—24	1	Нет
Моэксиприл	1 ч	3—6	18—24	1	↓ биодоступности на 50%
Квинаприл	1 ч	4—6	Не более 24	1	Нет
Беназеприл	1 ч	4—6	Не более 24	1—2	Нет
Спираприл	1 ч	4—8	Не более 24	1—2	Нет
Периндоприл	1 ч	4—6	24	1	Нет
Трандолаприл	1 ч	4—8	Более 24	1	Нет

Место в терапии

С позиций данных современных исследований, применение ингибиторов АПФ в кардиологической практике обосновано в следующих случаях:

- При лечении систолической дисфункции левого желудочка вне зависимости от наличия или отсутствия признаков СН.
- При лечении гипертонической болезни и большинства форм симптоматических АГ.
- В качестве самостоятельного элемента лечения различных видов нефропатий, в том числе диабетической.
- В системе мер вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ.

Систолическая дисфункция левого желудочка

Результаты более 30 многоцентровых исследований по оценке влияния ингибиторов АПФ на прогноз пациентов с умеренной и тяжелой хронической СН свидетельствуют о закономерном положительном эффекте препаратов данного фарма-

кологического класса. При этом было отмечено, что эффективность ингибиторов АПФ определяется не столько выбором препарата, сколько степенью декомпенсации сердечной функции. При застойной СН наиболее изучен эффект следующих препаратов: эналаприла (CONSENSUS, CASSIS, NETWORK, SOLVD, V-HeFT-II), рамиприла (AIRE, AIREX), лизиноприла (ATLAS), каптоприла (Hy-C), трандолаприла (TRASE), спирамиприла (CASSIS). При изучении влияния различных дозировок ингибиторов АПФ, предпринятом, в частности, в исследовании NETWORK с эналаприлом, не выявлено существенных различий по влиянию их на общую и сердечно-сосудистую летальность.

Ввиду позитивного клинико-прогностического значения действия ингибиторов АПФ данные препараты показаны всем больным с застойной СН и бессимптомной кардиальной дисфункцией, независимо от этиологии, стадии процесса и сократительной способности миокарда. Лечение ингибиторами АПФ начинают с минимальных доз, постепенно увеличивая их до эффек-

тивных (целевых), в которых обеспечивается наиболее полная блокада РААС.

Артериальная гипертония

При АГ ингибиторы АПФ можно применять как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными препаратами. Впервые при АГ доказательства эффективности ингибитора АПФ, сопоставимой с эффективностью тиазидного диуретика и β -блокатора, были получены в рандомизированном исследовании TOMHS. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений при лечении эналаприлом оказалась такой же, как при применении тиазидоподобного диуретика хлорталидона и β -блокатора ацебутолола.

Позднее выводы об эффективности ингибиторов АПФ подтвердились результатами многоцентрового рандомизированного исследования CAPPP. Более того, согласно данным CAPPP, сахарный диабет развивался во время лечения ингибиторами АПФ статистически значимо реже, чем при лечении диуретиком и/или β -блокатором (в среднем на 21%), а у больных АГ с СД 2-го типа терапия каптоприлом сопровождалась более выраженным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений (в среднем на 41%) по сравнению с группами, получавшими диуретики и/или β -блокаторы. В другом исследовании ABCD также было продемонстрировано преимущество эналаприла перед антагонистом кальция нисолдипином в отношении профилактики смертельного и несмертельного ИМ у больных СД 2-го типа. В исследовании FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial) показано превосходство фозиноприла перед антагонистом кальция III поколения амлодипином при оценке такого комбинированного показателя, как риск развития ИМ и инсульта и частота госпитализации в группе больных СД 2-го типа.

Эффективность каптоприла в комбинации с антагонистом кальция нитрендипином была продемонстрирована в исследовании Syst-China при лечении изолированной систолической АГ.

К числу осложнений, при которых обосновано предпочтительное применение

ингибиторов АПФ, относятся нефропатия, в том числе у больных СД. В исследовании EUCLID было констатировано уменьшение степени протеинурии и микроальбуминурии у больных СД 2-го типа на фоне лечения лизиноприлом. В исследовании MICROHOPE рамиприл, применявшийся для лечения пациентов данной категории, не только уменьшал протеинурию и микроальбуминурию, но и статистически значимо снижал риск развития микрососудистых осложнений. В исследовании REIN эффективность рамиприла была подтверждена также при лечении недиабетической нефропатии. Статистически значимое снижение риска развития хронической почечной недостаточности было отмечено и при использовании беназеприла в исследовании AIPRI.

В силу протективного влияния на процессы ремоделирования сердца и сосудов и отсутствия эффекта потенцирования атерогенных нарушений липидного спектра ингибиторы АПФ рассматриваются в качестве средств лечения больных ИБС. Данные препараты применяют как при лечении ИМ, так и для длительной терапии в постинфарктном периоде. В ходе проведения ряда исследований (PRACTICAL, AIRE, AIREX, SMILE, TRACE, GISSI-3, ISIS-4, CCS, SAVE, CONSENSUS-II) уточнена эффективность применения ингибиторов АПФ у больных с острым ИМ. Только в одном из исследований — CONSENSUS-II, в котором применялась парентеральная форма эналаприла — доказательств эффективности ингибитора АПФ не получено. Во всех других исследованиях были использованы таблетированные формы различных ингибиторов АПФ в различных дозах и продемонстрирована целесообразность их применения. Кроме того, в исследовании EUROPA получены доказательства эффективности ингибиторов АПФ и при хронических формах ИБС: продемонстрировано снижение на фоне терапии периндоприлом риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 20% (комбинированный показатель, включающей смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту развития несмертельного ИМ и остановки кровообращения

с последующей успешной реанимацией). Антиатерогенный эффект ингибиторов АПФ подтвержден в клинических исследованиях. В частности, в исследовании SECURE, выполненного в рамках программы HOPE, по данным ультразвуковой оценки состояния стенки сонных артерий было отмечено замедление образования атеросклеротических бляшек под влиянием терапии рамиприлом.

Побочные эффекты

Терапия ингибиторами АПФ, как правило, характеризуется хорошей переносимостью. Частота возникновения побочных эффектов у препаратов данной группы сопоставима с таковой антагонистов кальция и β_1 -селективных адреноблокаторов и значительно ниже, чем у диуретиков, неселективных β -блокаторов, α_2 -агонистов и α_1 -блокаторов. У лиц негроидной и монголоидной расы чаще, чем у европейцев, отмечаются случаи непереносимости данных препаратов. Кроме того, риск развития некоторых побочных эффектов, таких как артериальная гипотония и нарушение функции почек, выше у пациентов, имеющих соответственно сниженные значения фракции выброса и симптоматику нефропатии.

Из побочных явлений при приеме ингибиторов АПФ наиболее часто отмечаются **артериальная гипотония, приступообразный непродуктивный сухой кашель, ангионевротический отек верхних дыхательных путей, явления холестаза, гиперкалиемия, протеинурия, нарушение функции почек**. Опасность развития тяжелой артериальной гипотонии после приема первой дозы ингибитора АПФ повышена у больных с тяжелой или осложненной, а также с реноваскулярной АГ. Риск развития почечных осложнений наиболее высок при гиповолемии и гипонатриемии (в том числе на фоне диуретической терапии), а также у лиц, получающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В целях профилактики нарушения почечной функции следует перед назначением ингибиторов АПФ отменить диуретические

препараты и НПВС, определить содержание белка в моче, уровень сыровоточного креатинина, а также исключить наличие стенозов почечных артерий. Кроме того, НПВС наряду с препаратами калия и калийсберегающими диуретиками (амилорид, спиронолактон, триамтерен), повышают риск возникновения гиперкалиемии у больных, получающих ингибиторы АПФ. В то же время комбинация ингибиторов АПФ с тиазидными и петлевыми диуретиками уменьшает вероятность гиперкалиемических осложнений.

Частота развития сухого кашля на фоне приема ингибиторов АПФ составляет по разным данным 0,7—25%. Обычно он появляется в течение первого месяца лечения и чаще отмечается у женщин и некурящих. Характерно усиление кашля ночью и в положении лежа. Предполагаемые механизмы развития сухого кашля на фоне лечения ингибиторами АПФ до конца не изучены. В той или иной степени предполагается участие генетических факторов, повышенных бронхиальной реактивности и кашлевого рефлекса, а также повышения концентрации местных медиаторов воспаления (простагландины и вещество Р).

В случаях появления сухого кашля у лиц, принимающих ингибиторы АПФ, эффективны замена одного ингибитора АПФ другим либо уменьшение дозы принимаемого ингибитора АПФ. Ослаблению кашля также способствуют ингаляции кромогликата натрия и сочетанное лечение с антагонистами кальция (амлодипин, верапамил). Ингибиторы АПФ могут также вызывать гематологические нарушения (анемию, лейкопению), диспепсические явления, кожные высыпания, редко почечную и печеночную недостаточность.

Риск развития цитопении и агранулоцитоза значительно выше у больных, страдающих диффузными болезнями соединительной ткани. Миелодепрессивные эффекты ингибиторов АПФ в последнее время в значительной мере связывают с влиянием циркулирующего олигопептида W-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, уровень которого повышается на фоне терапии этими препаратами.

Ингибиторы АПФ (чаще препараты, содержащие сульфгидрильную группу) могут вызывать нарушения вкусовых ощущений, что объясняется связыванием этих лекарственных средств с цинком, необходимым для функционирования вкусовых рецепторов. Больные, принимающие каптоприл, нередко отмечают потерю вкусовых ощущений или появление металлического привкуса во рту.

Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ служат:

- двусторонние стенозы почечных артерий;
- стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- тяжелая почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 300 мкмоль/л или 3,5 мг/дл);
- состояние после трансплантации почки;
- выраженная гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л);
- выраженная артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.);
- аортальный стеноз и другие препятствия оттоку крови из левого желудочка;
- легочно-сердечная недостаточность;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст;
- гематологические нарушения (порфирия, лейкопения, тяжелая анемия);
- индивидуальная гиперчувствительность к препаратам данной группы (включая ангионевротический отек, связанный с приемом какого-либо ингибитора АПФ).

Часть исследователей включают в спектр противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ **хронический гепатит и цирроз печени**.

В целях профилактики анафилактических реакций ингибиторы АПФ не следует назначать во время гемодиализа с применением полиакрилонитрильных мембран и при аферезе липопротеидов низкой плотности. Данные препараты необходи-

мо отменять перед проведением десенсибилизации пчелиным ядом.

Ингибиторы АПФ являются средствами выбора при лечении АГ или кардиальной дисфункции у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (из-за частого сочетания атеросклеротических поражений периферических и почечных артерий), распространенным атеросклерозом с поражением коронарных и сонных артерий, умеренной гиперкалиемией (от 5 до 5,5 мэкв/л), а также у женщин детородного возраста, не получающих эффективную контрацепцию (учитывая возможное неблагоприятное влияние препаратов на внутриутробное развитие плода).

Взаимодействия

При использовании ингибиторов АПФ в составе комбинированной терапии следует учитывать возможный эффект взаимодействия с другими лекарственными средствами, который может быть различным. Комбинация ингибиторов АПФ с **тиазидными** или **петлевыми диуретиками** сопровождается усилением гипотензивного действия и уменьшением риска развития гипокалиемии. Напротив, сочетанный прием ингибиторов АПФ с **калийсберегающими диуретиками и препаратами калия** сопряжен с увеличением риска развития гиперкалиемии.

НПВС, по данным большинства исследователей, ослабляют гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, нарушая синтез простагландинов E_2 и I_2 . В условиях снижения активности РААС антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ ослабевает. На существование неблагоприятного взаимодействия ингибиторов АПФ и **ацетилсалициловой кислоты**, имеющего значение для лечения больных с застойной СН, указывает анализ результатов исследования HOPE, в котором было отмечено, что добавление ацетилсалициловой кислоты к рамиприлу сопровождается меньшим снижением сердечно-сосудистой летальности, чем лечение только ингибитором АПФ.

Ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, благодаря чему наблюдается усиление гипогликемического эффекта **препаратов инсулина и производных сульфонилмочевины**. Это следует принимать во внимание при лечении больных с СД.

Назначение ингибиторов АПФ больным, получающим терапию **аллопуринолом, цитостатиками, иммунодепрессантами**, может повысить риск развития лейкопении в связи с усугублением миелотоксического влияния.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арбалишвили Г.Н. Применение ингибиторов АПФ для профилактики сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертонией (теоретические предпосылки и клинические данные). *Сердце*. 2003; 3 (9): 105—109.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2002.
3. Корзун А.И., Кирилова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. СПб., 2003.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. 3-я. М., 2001.
5. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or CCB vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981—97.



Рениприл ГТ — новый эффективный и экономически доступный отечественный препарат в арсенале антигипертензивных средств

Несмотря на определенные различия, касающиеся классификации артериальной гипертензии (АГ) и «жесткости» рекомендаций по ее лечению, американские и европейские эксперты единодушно считают, что препаратами первого ряда являются 5 групп антигипертензивных средств: диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Однако целевых уровней АД ($< 140/90$ мм рт. ст.). При монотерапии удается достичь менее чем у половины пациентов¹, поэтому в новых рекомендациях важное место уделяется применению комбинаций антигипертензивных средств. К числу самых эффективных и хорошо переносимых комбинаций относится сочетание тиазидного диуретика и ингибитора АПФ.

Эффективность тиазидных диуретиков при АГ доказана в многочисленных клинических испытаниях. В длительных исследованиях показано, что диуретики снижают частоту развития инсульта, застойной сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца и общей кардиоваскулярной смертности. Гипотензивный эффект тиазидных диуретиков усиливается при повышении дозы, но в этом случае повышается и частота их неблагоприятных метаболических эффектов (гипокалиемия, повышение уровня липидов в сыворотке крови, уровня мочевой кислоты и резистентности к инсулину). При применении тиазидных диуретиков в низких дозах (6,25—12,5 мг гидрохлортиазида в сутки) нежелательные метаболические эффекты практически полностью исчезают при сохранении

клинически значимого гипотензивного эффекта^{2,3}. Достоинством диуретиков является способность устранять задержку натрия и воды, вызываемую некоторыми антигипертензивными средствами. Однако снижение внутрисосудистого объема жидкости и истощение запасов натрия, вызываемое тиазидными диуретиками, приводит к стимуляции продукции ренина и ангиотензина и последующему повышению АД, что частично ослабляет их гипотензивное действие. Для усиления антигипертензивного эффекта диуретиков обосновано их совместное назначение с лекарственными средствами, угнетающими влияние ренин-ангиотензиновой системы. Наиболее хорошо изученной группой таких препаратов являются ингибиторы АПФ. Наряду с высокой эффективностью ингибиторы АПФ отличаются безопасностью и являются одними из наиболее хорошо переносимых антигипертензивных средств¹. Их сочетанное применение с тиазидными диуретиками приводит к усилению гипотензивного эффекта и позволяет предотвратить потерю калия, являющуюся основным осложнением монотерапии последними. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что при использовании комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика адекватного контроля АД удается достичь примерно у 80% пациентов⁴⁻⁷.

В большом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что эффективность комбинации ингибитора АПФ и гидрохлортиазида одинакова при использовании последнего как в дозе 25 мг/сут, так и дозе

12,5 мг/сут⁵. При этом метаболические эффекты диуретика отмечались только в группе пациентов, принимавших его в дозе 25 мг/сут.

Эффективность лекарственной терапии, особенно хронических заболеваний, в значительной степени определяется приверженностью пациентов лечению, которая в свою очередь зависит от количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Максимальную приверженность лечению обеспечивают препараты, предназначенные для однократного приема в сутки, фиксированные комбинации антигипертензивных средств, причем наиболее эффективными среди них являются комбинации, содержащие, в частности, диуретик¹.

Примером такой комбинации является препарат **Рениприл ГТ**. В его состав входят наиболее тщательно изученные и широко применяемые представители двух фармакологических групп — ингибитор АПФ эналаприл (10 мг) и диуретик гидрохлоротиазид в низкой дозе (12,5 мг). Антигипертензивный эффект данной комбинации сохраняется на протяжении 12—24 часов, что позволяет применять ее однократно в сутки (по 1—2 таблетке).

Оценка клинической эффективности препарата у пожилых больных показала, что на фоне монотерапии Рениприлом ГТ отмечаются существенное снижение АД, улучшение самочувствия больных, повышение работоспособности, улучшение сна и настроения⁸. Наряду с достаточной эффективностью, подтвержденной результатами суточного мониторингирования АД, отмечена хорошая клиническая переносимость препарата.

Несомненным преимуществом Рениприла ГТ является его цена. Стоимость 1-месячного курса лечения Рениприлом ГТ, по данным фармакоэкономического анализа, примерно в 3—8 раз ниже таковой при применении зарубежных аналогов.

Литература

1. Chrysant S.G. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. *Lisinopril-Hydrochlorothiazide Gro-up. Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 737—43.
2. Flack J.M., Cushman W.C. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am. J. Med.* 1996; 101: 53—60.
3. Guul S.J., Os I., Jounela A.J. The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dose of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 727—31.
4. Neutel J.M., Black H.R., Weber M.A. Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding. *Am. J. Med.* 1996; 101: 61—70.
5. Neutel J.M. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am. J. Med.* 1996; 101: 71—82.
6. Skolnik N.S., Beck J.D., Clark M. Combination Antihypertensive Drugs: Recommendations for Use. *Am. Fam. Physician.* 2000 May 15; 61 (10): 3049—56.
7. Townsend R.R., Holland O.B. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1175—83.

Глава 4. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Указатель описаний ЛС

Валсартан	
Ирбесартан	667
Кандесартан	672
Лозартан	698
Телмисартан	783
Эпросартан	842

Блокаторы рецепторов ангиотензина (АТ) II — класс гипотензивных препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Созданием этого нового перспективного класса гипотензивных ЛС ознаменовались 90-е годы XX века. Появлению данного класса ЛС способствовали более глубокое изучение механизмов функционирования зависящих от АТ II биологических процессов и открытие в организме человека специфических рецепторов, через которые АТ II реализует свои эффекты.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Первой лекарственной группой, оказывающей воздействие на РААС, были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, участвующего в превращении неактивного АТ I в АТ II. В результате достигался сосудорасширяющий эффект, благодаря чему ингибиторы АПФ стали широко использовать в качестве гипотензивных средств. Однако не всегда ингибиторам АПФ удается блокировать образование АТ II. В настоящее время установлено, что в превращении АТ I в АТ II могут участвовать и другие ферменты, не связанные с АПФ (химазы, эндотелиальная и почечная пептидазы, тканевый активатор плазминогена — ТАП и др.). Кроме того, применение ингибиторов АПФ может сопровождаться активацией альтернативных путей образования АТ II, не связанных с АПФ (рис. 4.1). В результате ингибиторы АПФ не в состоянии полностью устранить эффекты АТ II, что может быть причиной их недостаточной эффективности.

Поиск другого подхода к блокированию РААС привел к открытию в организме специфических рецепторов, через которые АТ II реализует свои эффекты, и созданию нового класса препаратов, блокирующих эти рецепторы — блокаторов рецепторов АТ II.

В настоящее время наиболее хорошо изучены два типа рецепторов к АТ II, выполняющих разные функции: АТ₁ и АТ₂:

АТ₁

- Вазоконстрикция.
- Стимуляция синтеза и секреции альдостерона.
- Канальцевая реабсорбция Na⁺.
- Снижение почечного кровотока.
- Пролиферация гладких мышечных клеток.
- Гипертрофия сердечной мышцы.

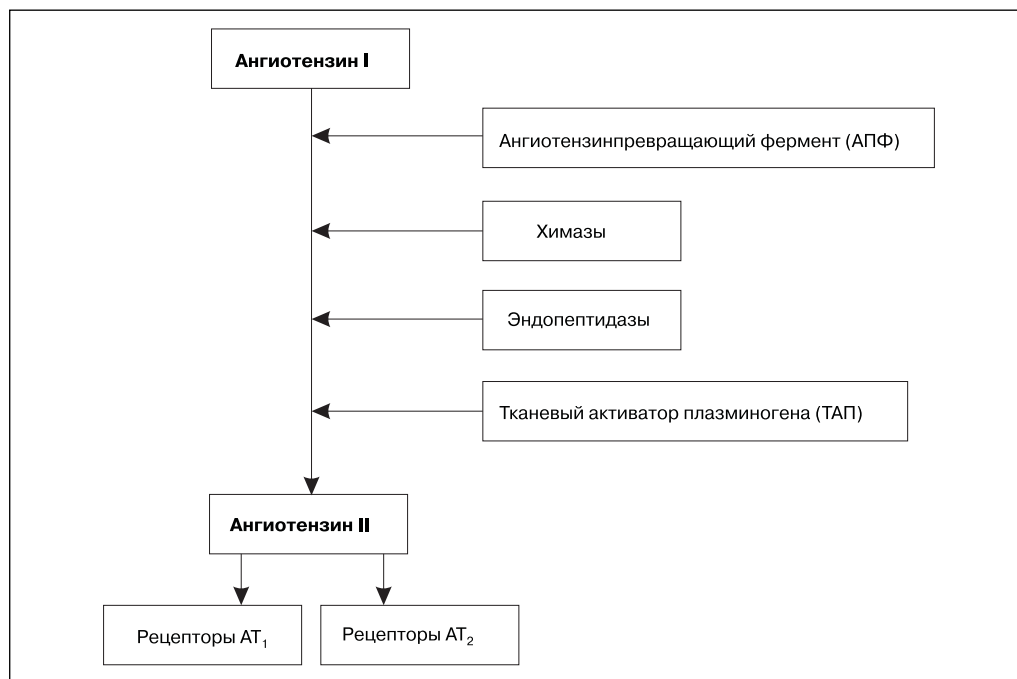


Рис. 4.1. Пути образования ангиотензина II

- Усиление высвобождения норадреналина.
- Стимуляция высвобождения вазопрессина.
- Торможение образования ренина.
- Стимуляция жажды.

AT₂

- Вазодилатация.
- Натрийуретическое действие.
- Высвобождение NO и простагличина.
- Антипролиферативное действие.
- Стимуляция апоптоза.
- Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей.

Рецепторы AT₁ локализованы в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Через рецепторы AT₁ реализуются нежелательные эффекты AT II: вазоконстрикция, секреция альдостерона, вазопрессина, норадреналина, задержка жидкости, пролиферация гладких мышечных клеток и гиперплазия кардиомиоцитов, активация симпатико-адреналовой системы (САС), а также механизм отрицательной обратной связи РААС — образование ренина.

Рецепторы AT₂ также широко представлены в организме: ЦНС, эндотелий сосудов, надпочечники, органы репродукции (яичники, матка). Рецепторы AT₂ выполняют физиологические функции, такие как вазодилатация, процессы заживления, репарации и регенерации, антипролиферативное действие, дифференцировка и развитие эмбриональных тканей. Количество рецепторов AT₂ в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов.

Действие ингибиторов АПФ не является специфичным. Оно опосредуется через АПФ, который блокирует образование AT II, с одной стороны, а с другой, представляет собой кининазу, играющую ключевую роль в кининовой системе. В результате блокируется разрушение брадикинина и увеличивается высвобождение вазодилатирующих простагличинов (PgE, PgI) и оксида азота (NO) — модулятора функции эндотелия. Именно с этим механизмом действия ингибиторов

АПФ связано развитие клинически наиболее значимых побочных эффектов — кашля, сыпи, ангионевротического отека, чрезмерной вазодилатации и резкого снижения артериального давления. Это может приводить к плохой переносимости ингибиторов АПФ и отказу больных от их приема. Блокаторы рецепторов АТ II оказывают специфичное действие и блокируют только биологические эффекты АТ II, не вмешиваясь в кининовую систему, что улучшает переносимость этих препаратов.

Ингибиторы АПФ, блокируя образование АТ II, ингибируют эффекты стимуляции как рецепторов АТ₁, так и АТ₂. При этом блокируются не только нежелательные, но и физиологические эффекты АТ II, опосредуемые через рецепторы АТ₂, в частности репарация, регенерация, антипролиферативное действие и дополнительная вазодилатация. Блокаторы рецепторов АТ II обладают селективностью действия только по отношению к рецепторам АТ₁, тем самым блокируют вредные эффекты АТ II. Благодаря увеличению уровня АТ II и других продуктов деградации АТ (АТ III, АТ IV, АТ 1—7) вследствие блокирования механизма отрицательной обратной связи, происходит стимуляция рецепторов АТ₂ (табл. 4.1).

Первым неселективным блокатором рецепторов АТ II был препарат пептидной природы саралазин, не нашедший широкого клинического применения ввиду быстрого распада в организме и необходимости внутривенного введения.

В настоящее время созданы непептидные блокаторы рецепторов АТ II.

По химическому строению блокаторы рецепторов АТ II относятся к 4 группам:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, кандесартан, ирбесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические производные (валсартан).

Одни блокаторы рецепторов АТ II являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан); другие представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан) (табл. 4.2).

Блокаторы рецепторов АТ II отличаются высокой степенью селективности к АТ₁-рецепторам (соотношение показателей АТ₁- и АТ₂-селективности составляет 10 000–30 000:1).

Фармакологически блокаторы рецепторов АТ₁ различаются по силе связывания с рецепторами (сродством) и характером

Таблица 4.1. Сравнение влияния блокаторов рецепторов АТ II и ингибиторов АПФ на РААС

Компонент РААС	Блокаторы рецепторов АТ II	Ингибиторы АПФ
Ренин	↑	↑
Ангиотензиноген	↑	↓
АПФ (кининаза)	↔	↓
Химазы	↓	↔
АТ I	↑	↑
АТ II	↑	↓
АТ III	↑	↓
АТ IV	↑	↓
АТ 1—7	↑	↑
Альдостерон	↓	↓
Брадикинин	↔	↑

Таблица 4.2. Классификация блокаторов рецепторов АТ II

ЛС	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором	Сродство к рецепторам АТ ₁
Валсартан	Негетероциклический	+	Неконкурентная	2,4
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентная	1,2—4,1
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV11974)	Неконкурентная	0,7—7,4
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (E3174)	Неконкурентная	19 (3,7)
Телмисартан	Небифенилтетразол	+	Неконкурентная	1,2
Эпросартан	Небифенилнететразол	+	Конкурентная	1,5

связи (конкурентным или неконкурентным). Первый блокатор рецепторов АТ₁ лозартан характеризуется самой невысокой силой связывания с рецепторами АТ₁, его активный метаболит связывается в 10 раз сильнее лозартана. Сродство новых блокаторов рецепторов АТ₁ в 10 раз больше, что характеризуется более выраженным клиническим эффектом. Различия по силе связывания с рецепторами влияют и на прочность связи, что характеризует продолжительность действия. Так, у лозартана длительность действия наиболее непродолжительная и составляет около 12 ч, у валсартана — около 24 ч, у телмисартана — более 24 ч.

Подавляющее большинство блокаторов рецепторов АТ₁ являются неконкурентными блокаторами АТ II, что в совокупности с высокой степенью связывания с рецептором делает их фармакологическую кинетику необратимой (например, ирбесартан, кандесартан, телмисартан). Лозартан является слабым конкурентным блокатором, но благодаря наличию активного метаболита, неконкурентно ингибирующего АТ II, также относится к группе неконкурентных блокаторов. Эпросартан единственный конкурентный блокатор, действие которого преодолимо высокими концентрациями АТ II.

Блокаторы рецепторов АТ₁ имеют сложный нейрогуморальный механизм

сосудорасширяющего действия, включающий влияние на две наиболее важные системы организма — РААС и САС, участвующие в патогенезе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Блокаторы рецепторов АТ₁ блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ₁-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как спазм артериол, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, данные ЛС взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель, и тем самым предотвращает сосудосуживающий эффект симпатической нервной системы. В результате блокаторы рецепторов АТ₁ вызывают системную вазодилатацию и снижение общего периферического сопротивления сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений; натрийуретический и диуретический эффекты. Кроме того, блокаторы рецепторов АТ₁ оказывают антипролиферативное действие, прежде всего в сердечно-сосудистой системе.

Гемодинамические и нейрогуморальные фармакодинамические эффекты блокаторов рецепторов АТ₁ обуславливают целесообразность их применения при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности.

Механизм гипотензивного действия блокаторов рецепторов AT_1 сложный и складывается из устранения вазоконстрикции, вызванной AT_1 , снижения тонуса САС, натрийуретического действия. Почти все блокаторы рецепторов AT_1 проявляют гипотензивный эффект при приеме 1 р/сут и обеспечивают контроль АД на протяжении 24 ч. Индекс Т/Р (отношение конечного эффекта к пиковому эффекту) как показатель продолжительности и стабильности гипотензивного действия различных ЛС, представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Индекс Т/Р блокаторов рецепторов AT_1

ЛС	Доза, мг/сут	Индекс Т/Р, %
Валсартан	80—160	66
Ирбесартан	150—300	55—77
Кандесартан	8—16	80—117
Лозартан	50—100	60—72
Телмисартан	40—160	84—100
Эпросартан	400—800	67—88

Антипролиферативное действие блокаторов рецепторов AT_1 обуславливает органопротективные эффекты: кардиопротективный — за счет реверсии гипертрофии миокарда и гиперплазии мускулатуры сосудистой стенки; улучшение эндотелиальной функции сосудов; ренопротективный.

Эффекты, оказываемые на почки блокаторами рецепторов AT_1 близки к таковым ингибиторов АПФ (табл. 4.4), но существуют и некоторые важные отличия.

Наиболее важная характеристика блокаторов рецепторов AT_1 — отсутствие влияния на уровень брадикинина, который является мощным фактором, воздействующим на почечную микроциркуляцию. Показано, что накопление брадикинина в результате действия ингибиторов АПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол. Это может быть причиной снижения внутриклубочкового давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации при лечении больных ингибиторами АПФ, что является нежелательным.

Блокаторы рецепторов AT_1 , в отличие от ингибиторов АПФ, оказывают менее выраженное влияние на тонус выносящих артериол, увеличивают эффективный почечный кровоток и не изменяют существенно скорость клубочковой фильтрации. В результате наблюдается уменьшение внутриклубочкового давления и фильтрационной фракции и достигается ренопротективный эффект. Соблюдение диеты с низким содержанием поваренной соли потенцирует почечные и нейрогуморальные эффекты блокаторов рецепторов AT_1 : более выражено снижается уровень альдостерона, увеличивается активность ренина плазмы и стимулируется натрийурез, при этом не изменяется скорость клубочковой фильтрации. Данные эффекты обусловлены блокадой рецепторов AT_1 , регулирующих реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек. При повышенном поступлении в организм поваренной соли эти эффекты ослабевают.

Таблица 4.4. Эффекты, оказываемые на почки ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов AT_1

Параметр	Блокаторы рецепторов AT_1	Ингибиторы АПФ
Тонус приносящих артериол	↓ минимально	↓ минимально
Тонус выносящих артериол	↓	↓↓
Скорость клубочковой фильтрации	↓ ↔	↓
Фильтрационная фракция	↓	↓↓
Уровень калия	↑	↑↑

У больных с АГ и хронической почечной недостаточностью (ХПН) блокаторы рецепторов АТ₁ поддерживают эффективный почечный кровоток и существенно не изменяют сниженную скорость клубочковой фильтрации.

Ренопротективное действие блокаторов рецепторов АТ₁ проявляется также уменьшением микроальбуминурии у больных с АГ и диабетической нефропатией.

Почечные эффекты блокаторов рецепторов АТ₁ проявляются при использовании их в меньших дозах, чем дозы, дающие гипотензивный эффект. Это может иметь дополнительное клиническое значение у больных с тяжелой ХПН или СН, тогда как ингибиторы АПФ даже в сниженных дозах приводят к усилению азотемии и резкой артериальной гипотонии.

Наиболее важными отличиями фармакодинамических эффектов блокаторов рецепторов АТ₁ от эффектов ингибиторов АПФ являются следующие:

- устранение биологических эффектов АТ II в тканях, опосредуемое через блокирование рецепторов АТ₁ (более полное блокирование неблагоприятных эффектов АТ II);
- усиление влияния АТ II на рецепторы АТ₂, что дополняет вазодилатирующий и антипролиферативный эффект;
- более мягкое влияние на почечную гемодинамику;
- отсутствие нежелательных эффектов, связанных с активацией кининовой системы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика блокаторов рецепторов АТ₁ определяется липофильностью. Липофильность блокаторов рецепторов АТ₁ характеризует не только стабильную фармакокинетическую, но и определяет степень тканевого распределения и влияния на тканевые РААС. Лозартан является самым гидрофильным препаратом, телмисартан — наиболее липофильным. Сравнительная липофильность блокаторов рецепторов АТ₁:

ЛС	Коэффициент липофильности (октанол/вода)
Валсартан	– 0,95 ¹
Ирбесартан	1,48
Кандесартан (CV11974)	– 0,96
Лозартан (Е3174)	– 2,45
Телмисартан	3,20
Эпросартан	0,047

¹ Отрицательные значения указывают на гидрофильность.

Сравнительная фармакокинетика блокаторов рецепторов АТ₁ представлена в **таблице 4.5**. Блокаторы рецепторов АТ₁ по фармакокинетическим характеристикам различаются биодоступностью, периодом полувыведения ($T_{1/2}$), метаболизмом, однако клиническое значение этих различий до конца не изучено.

Первые блокаторы рецепторов АТ₁ характеризуются низкой и вариабельной биодоступностью (10—35%); новые препараты отличаются улучшенной стабильной биодоступностью (50—80%). После приема внутрь максимальная плазменная концентрация (T_{max}) достигается через 2 ч; при длительном регулярном применении стационарная, или равновесная, концентрация устанавливается через 5—7 дней.

Блокаторы рецепторов АТ₁ характеризуются высокой степенью связывания с белками плазмы (более 90%), преимущественно с альбуминами, частично с α_1 -кислым гликопротеидом, γ -глобулином и липопротеинами. Однако сильная связь с белком не ограничивает плазменный клиренс и объем распределения препаратов, а потенциальный риск взаимодействия на уровне связи с белком является низким.

Объем распределения блокаторов рецепторов АТ₁ различается в соответствии с их липофильностью: самый большой объем распределения имеет телмисартан, что характеризует быструю мембранную проницаемость и высокое тканевое распределение.

Все блокаторы рецепторов АТ₁ характеризуются большим $T_{1/2}$ — от 9 до 24 ч.

Таблица 4.5. Сравнительная фармакокинетика блокаторов рецепторов АТ₁

ЛС	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Объем распределения (Vd), л	Метаболизм в печени, %	Экскреция, %	
							Печеночная	Почечная
Валсартан	23	94—97	2—4	6—7	17	20%	70	30
Ирбесартан	60—80	96	1,5—2	11—15	53—93	20% с участием цитохрома Р450	Более 75	20
Кандесартан	42	Более 99	4	9	10	100% с участием цитохрома Р450 (CV11974 ¹)	68	33
Лозартан (Е3174)	33	99	1—2	2 (6—7)	34 (12)	С участием цитохрома Р450 (Е3174 ¹)	65	35
Телмисартан	42—58	Более 98	0,5—1	24	500	12%	Более 98	Менее 1
Эпросартан	13	98	1—2	5—9	13	10%	70	30

¹ Активный метаболит.

Однако T_{1/2} блокаторов рецепторов АТ₁ лишь приблизительно отражает продолжительность действия: их фармакодинамический T_{1/2} превышает фармакокинетический T_{1/2}; на продолжительность действия влияет также характер и сила взаимодействия с рецепторами. Благодаря этим особенностям, кратность приема блокаторов рецепторов АТ₁ составляет 1 р/сут.

Блокаторы рецепторов АТ₁ отличаются от ингибиторов АПФ путями элиминации, что имеет клиническое значение. Путь элиминации блокаторов рецепторов АТ₁ преимущественно внепочечный: более 70% элиминируется через печень и менее 30% почками. Блокаторы рецепторов АТ₁ подвергаются частичному (менее 20%) метаболизму в печени, их экскреция осуществляется преимущественно в активном виде. Метаболизм осуществляется глюкуронилтрансферазой или микросомальной системой печени с участием цитохрома Р450. Так, цитохром Р450 участвует в метаболизме лозартана, ирбесартана и кандесартана, что является причиной взаимодействий с другими ЛС.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью может наблюдаться увеличение биодоступности, максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой концентрация — время (AUC) лозартана, валсартана и телмисартана, а также снижение клиренса и билиарной экскреции ЛС. Поэтому они противопоказаны пациентам с билиарной обструкцией или тяжелой печеночной недостаточностью, но могут с осторожностью применяться у пациентов с легкой или среднетяжелой печеночной недостаточностью. У пациентов с легкой или среднетяжелой почечной недостаточностью коррекция режима дозирования блокаторов рецепторов АТ₁ не требуется; однако при тяжелой ХПН может наблюдаться увеличение C_{max} и AUC, что обуславливает необходимость в осторожности при использовании этих ЛС (табл. 4.6).

У пожилых больных может наблюдаться увеличение биодоступности, приводящее к удвоению максимальной плазменной концентрации ЛС, и замедление скорости всасывания, приводящее к увеличению T_{max} и T_{1/2}. Вместе с тем ввиду широкого терапев-

Таблица 4.6. Клинически значимые изменения фармакокинетики и необходимость коррекции режима дозирования при нарушениях функций почек и печени

ЛС	ХПН		Нарушение функции печени	
	Легкая или умеренная	Тяжелая	Цирроз печени (небилиарный)	Билиарная обструкция
Валсартан	–	+	–	+
Ирбесартан	–	–	–	–
Кандесартан	–	+	+	+
Лозартан	–	–	+	–
Телмисартан	–	+(п/п)	+	п/п
Эпросартан	–	+(п/п)	–	–

п/п — противопоказание; «+» — коррекция режима дозирования; «–» — коррекция не требуется.

тического индекса ЛС нет необходимости в снижении доз у пожилых лиц.

Место в терапии

Блокаторы рецепторов АТ входят в состав основных групп антигипертензивных ЛС. Их применяют также для лечения СН (лозартан, валсартан).

Результаты нескольких крупных международных клинических исследований подтверждают эффективность блокаторов рецепторов АТ при указанной патологии. В исследовании ELITE (Evaluation of Losartan in The Elderly) было показано, что общая смертность у пожилых больных с хронической СН, получавших лозартан, была статистически значимо ниже, чем у больных, получавших каптоприл. Кроме того, лозартан, по данным этого исследования, статистически значимо реже давал побочные эффекты, чем каптоприл. Исследование ELITE дало повод утверждать, что блокаторы рецепторов АТ обладают существенными преимуществами перед ингибиторами АПФ при лечении больных с хронической СН.

Следует отметить, что изучение влияния на смертность не было изначально основной задачей исследования ELITE. Цель исследования ELITE II состояла в сравнении влияния лозартана и каптоприла на такие критерии оценки, как об-

щая смертность, риск развития внезапной смерти и тяжелых осложнений СН. Но полученные данные не подтвердили результатов исследования ELITE: статистически значимых различий между эффективностью лозартана и каптоприла выявлено не было. Поэтому блокаторы рецепторов АТ в лечении хронической СН стали рассматривать в основном как вспомогательные ЛС, которые следует назначать в первую очередь в том случае, если прием ингибиторов АПФ невозможен из-за побочных действий.

Опыт применения блокаторов рецепторов АТ при АГ отражает исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension). В это исследование включали больных с исходными признаками гипертрофии левого желудочка. Было показано, что при длительном (более 4 лет) лечении лозартан вызывает такое же снижение АД, как и атенолол. Однако частота оцениваемых исходов на фоне применения лозартана оказалась статистически значимо меньшей, чем на фоне применения атенолола. Следует отметить, что монотерапию изучаемыми препаратами в исследовании LIFE получали не более 10% больных. Кроме того, риск развития тяжелых осложнений в группе, получавшей атенолол, оказался выше, чем это обычно бывает при назначении β-блокаторов, что, по-видимому, связано с особенностями

критериев включения в данное исследование.

По-видимому, место блокаторов рецепторов АТ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний будет уточнено после получения результатов нескольких крупных контролируемых исследований, проводящихся в настоящее время. У больных с СН проводится изучение кандесартана в исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure — assessment of reduction in Mortality and morbidity), а также валсартана в исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), в котором валсартан назначается в дополнение к ингибиторам АПФ. Проводится также исследование OPTIMAAL (Optimal Therapy In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), в котором лозартан назначается после перенесенного инфаркта миокарда в дополнение к стандартной терапии, а также исследование ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors), в котором кандесартан назначается больным с острым нарушением мозгового кровообращения и тяжелой АГ.

Побочные эффекты

Частота развития побочных эффектов (ПЭ) при применении блокаторов рецепторов АТ₁ примерно такая же, как при использовании плацебо. Наибольшее клиническое значение имеет частота развития **кашля**, связанного с влиянием брадикинина на легкие. Блокаторы рецепторов АТ₁ не влияют на метаболизм кининов и поэтому вызывают кашель значительно реже, чем ингибиторы АПФ. Частота возникновения кашля в плацебо-контролируемых клинических исследованиях составляла от 1% (валсартан, эпросартан, телмисартан) до 4,6% (лозартан, ирбесартан, кандесартан), но у пациентов с развитием кашля на ингибиторы АПФ частота кашля достигала 15,6% (телмисартан) — 19% (валсартан). Частота развития других ПЭ, связанных с активностью кининовой системы (**ангионевротический отек, сыпь**), не превышает 1%.

Эффект «первой дозы» (головокружение, слабость, постуральная гипотония,

обмороки), возникающий при приеме ингибиторов АПФ и обусловленный резким гемодинамическим эффектом, менее выражен у блокаторов рецепторов АТ₁ — частота возникновения гипотонии менее 1%.

В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы рецепторов АТ₁ не вызывают клинически значимой задержки калия в организме (частота развития **гиперкалиемии** менее 1,5%). Блокаторы рецепторов АТ₁ имеют нейтральный метаболический профиль: не влияют на метаболизм липидов и углеводов.

Синдром отмены у блокаторов рецепторов АТ₁ не отмечен.

Противопоказания и предостережения

Противопоказаниями к назначению блокаторов рецепторов АТ₁ являются:

- гиперчувствительность к блокаторам рецепторов АТ₁;
- артериальная гипотония;
- гиперкалиемия;
- дегидратация;
- стеноз почечных артерий;
- беременность и кормление грудью;
- детский возраст.

При лечении блокаторами рецепторов АТ₁ необходимы контроль за уровнем АД и ЧСС (особенно у пожилых пациентов и при нарушении функции почек) и контроль функции почек (уровни калия, креатинина).

Взаимодействия

Блокаторы рецепторов АТ₁ могут вступать в фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия. Фармакодинамические взаимодействия связаны с изменением выраженности гипотензивного эффекта, нарастанием гиперкалиемии при сочетании с калийсберегающими диуретиками и калийсодержащими препаратами.

Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с препаратами лития, варфарином, дигоксином (**табл. 4.7**).

Таблица 4.7. Лекарственные взаимодействия блокаторов рецепторов АТ₁

Взаимодействующие ЛС	Блокаторы рецепторов	Результат взаимодействия АТ ₁
Фармакодинамические взаимодействия		
Алкоголь	Лозартан, валсартан, эпросартан	Усиление гипотензивного эффекта
Гипотензивные ЛС, диуретики	Все	
НПВС, эстрогены, симпатомиметики	Все	Ослабление гипотензивного эффекта
Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие ЛС	Все	Гиперкалиемия
Фармакокинетические взаимодействия		
Препараты лития	Валсартан, ирбесартан, телмисартан	Увеличение C _{max} , риск возникновения токсических эффектов
Варфарин	Валсартан, телмисартан	Уменьшение C _{max} , увеличение протромбинового времени
Дигоксин	Телмисартан	Увеличение C _{max}

Литература

1. Сидоренко Б.А., Иосава И.К., Киктев В.Г., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. *Клин. фармакол. и терапия*, 1999; 6: 38–45.
2. Csaika C., Buclin T., Brunner H.R., Biol-laz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 32: 1–29.
3. Mimran A., Ribstein J. Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 273–277.
4. Timmermans P.B., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. *Eur. Heart. J.* 1994; 15 (Suppl. D): 79–87.

Глава 5. Антигипертензивные средства центрального действия

Агонисты центральных α_2 -рецепторов	77
Агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов	81

Функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС) регулируется автономной нервной системой; при этом симпатическая нервная система способна ее стимулировать, а парасимпатическая — подавлять. Активация СНС осуществляется импульсами из лимбической системы и гипоталамуса. Парасимпатическая нервная система получает информацию из ядра одиночного пути (солитарного тракта, nucleus tractus solitarius; NTS) продолговатого мозга. NTS подавляет активность ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга (rostral ventrolateral medulla; RVLM), а также осуществляет баро-, волюмо- и хеморецепторную регуляцию деятельности ССС.

Симпатическая гиперактивность приводит к вазоконстрикции, а также к другим ассоциированным с ней изменениям: нарушению доставки глюкозы к мышечной ткани, вследствие чего развивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия; замедлению метаболизма липидов в печени, приводящему к гиперлипидемии. Кроме того, стимуляция СНС вызывает трофический эффект и ведет к развитию гипертрофии сосудистой стенки, миокарда и т.д.

Симпатическая регуляция деятельности ССС осуществляется через центральные α_2 -адренорецепторы и имидазолиновые I_1 -рецепторы. α_2 -адренорецепторы локализованы во многих отделах головного мозга, но наибольшее их число находится в NTS. I_1 -рецепторы локализованы главным образом в RVLM, а также в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников.

ЛС центрального действия I поколения (метилдопа, гуанабенз, гуанфацин) являлись агонистами α_2 -адренорецепторов в NTS продолговатого мозга; новое поколение ЛС центрального действия (моксонидин, рилменидин) являются агонистами I_1 -рецепторов в RVLM; клонидин относится к агонистам α_2 -адренорецепторов и I_1 -рецепторов (рис. 5.1). Характер влияния антигипертензивных ЛС центрального действия на рецепторы различен:

ЛС	Действие на рецепторы
Гуанабенз	α_2 -адренорецепторы >> I_1 -рецепторы
Гуанфацин	α_2 -адренорецепторы >> I_1 -рецепторы
Клонидин	α_2 -адренорецепторы = I_1 -рецепторы
Метилдопа	α_2 -адренорецепторы >> I_1 -рецепторы
Моксонидин	I_1 -рецепторы >> α_2 -адренорецепторы
Рилменидин	I_1 -рецепторы >> α_2 -адренорецепторы

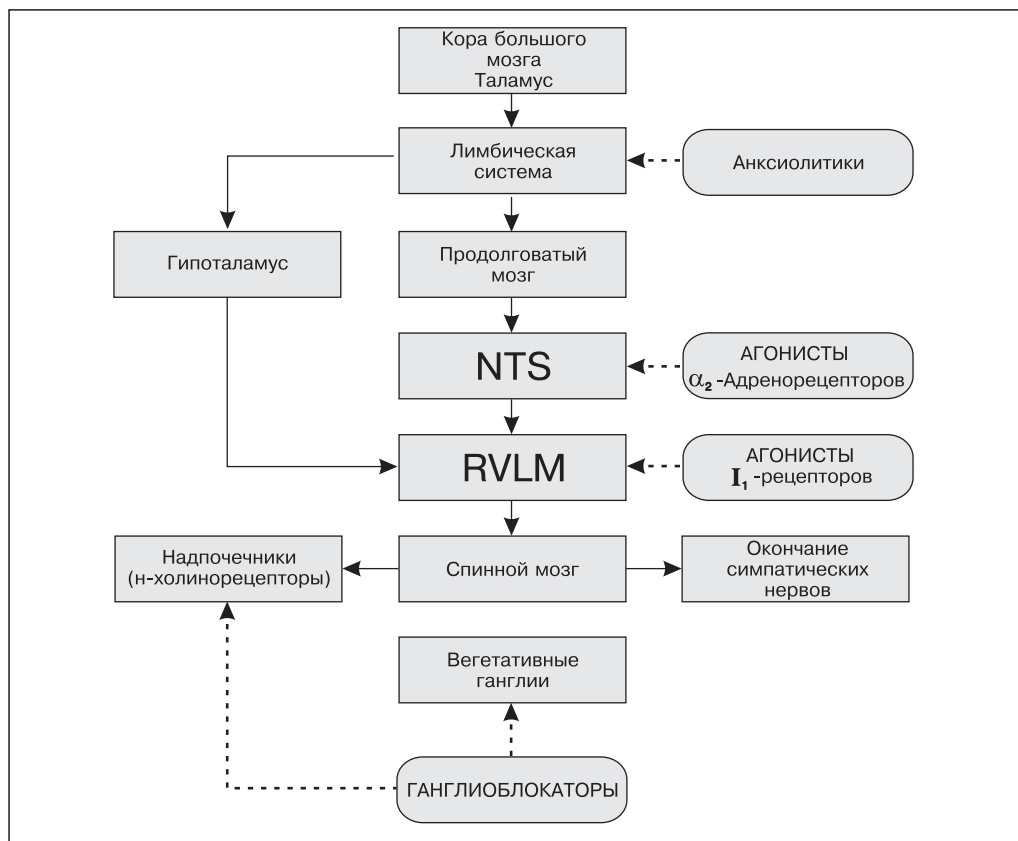


Рис. 5.1. Механизм действия ДС центрального действия

Агонисты центральных α_2 -рецепторов

Указатель описаний ЛС

Гуанфацин	
Клонидин	684
Метилдопа	702

Механизм действия и фармакологические эффекты

В результате стимуляции α_2 -адренорецепторов в NTS происходит угнетение вазомоторного центра, уменьшение симпатической импульсации из ЦНС и подавление активности адренергических систем на периферии. Большинство ЛС центрального действия являются α_2 -адреномиметиками, однако клонидин также взаимодействует с имидазолиновыми I_1 -рецепторами. Все ЛС центрального действия дают следующие основные (гемодинамические и др.) эффекты:

- уменьшение содержания норадреналина в крови;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов, в меньшей степени сердечного выброса (СВ), в результате чего происходит снижение артериального давления;
- снижение частоты сердечных сокращений;
- уменьшение выраженности барорецепторного рефлекса, направленного на компенсацию снижения АД (дополнительный механизм развития брадикардии);
- уменьшение образования и содержания ренина в плазме крови;
- сохранение исходного уровня почечного кровотока, несмотря на снижение АД;
- задержка в организме натрия и воды (увеличение объема циркулирующей плазмы).

Фармакокинетика

После приема внутрь **метилдопы** в системный кровоток попадает около 50% вещества. Максимальный гипотензивный эффект наступает через 4—6 ч после приема внутрь и продолжается 24—48 ч. При курсовом лечении гипотензивный эффект часто наступает на 2—5-й день. ЛС сравнительно быстро выделяется с мочой, в основном в неизмененном виде. Имеются данные о том, что метилдопа может угнетать метаболизирующую функцию печени и кумулироваться в организме.

Гуанфацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови создается через 2 ч, а в структурах мозга — через 4 ч, что совпадает с максимумом действия ЛС. $T_{1/2}$ гуанфацина составляет 17—24 ч, поэтому его можно принимать 1—2 раза в сутки. Стабильный уровень гуанфацина в крови устанавливается на 4-е сутки после начала приема ЛС. После отмены препарата АД возвращается

ся к исходному уровню через 2—4 дня. Гуанфацин безопасен для больных с почечной недостаточностью (ПН).

Клонидин хорошо абсорбируется после приема внутрь. Его максимальная концентрация в плазме достигается через 3—5 ч. $T_{1/2}$ препарата составляет 12—16 ч, продолжительность действия колеблется от 2 до 24 ч. После приема внутрь 60% ЛС экскретируется почками в основном в неактивном виде (табл. 5.1).

Гуанфацин назначают обычно в дозе 2—4 мг/сут, хотя она может быть увеличена до 6 мг/сут. Принимают препарат либо в два приема, либо на ночь.

Клонидин назначают внутрь по 0,075—0,15 мг 2—4 раза в день, его максимальная суточная доза 2,5 мг. У пожилых больных дозы должны быть уменьшены. Для купирования гипертонического криза клонидин можно использовать внутримышечно (или под-

Таблица 5.1. Основные фармакокинетические параметры ЛС центрального действия

ЛС	Биодоступность, %	Связь с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм, %	Экскреция (печень/почки), %
Гуанфацин	80	70	10—30	+	60/40
Клонидин	≈ 100	20—40	12—16	50%	20/60
Метилдопа	50	15	1—3	+	30/70

Место в терапии

Агонисты α_2 -адренорецепторов являются средствами второго ряда для лечения артериальной гипертонии. В лекарственных формах для местного применения **клонидин** и **гуанфацин** используют при первичной открытоугольной глаукоме в качестве дополнительных средств, снижающих внутриглазное давление.

Метилдопу назначают внутрь по 250—3000 мг/сут (чаще по 750—1500 мг/сут) 3—4 раза в сутки, можно принимать и однократно (на ночь). Обычно начинают лечение с дозы 0,25—0,5 г/сут. Дозу увеличивают постепенно, через каждые 2—3 сут, на 250—500 мг. Гипотензивный эффект метилдопы увеличивается при комбинированном применении с диуретиками. ЛС можно применять при заболеваниях сосудов головного мозга, а также сонных и вертебральных артерий. При хронической ПН рекомендуется принимать меньшие дозы ЛС. При длительном применении через 1—1,5 мес. может наблюдаться уменьшение гипотензивного эффекта (синдром «ускользания»).

кожно) (0,5—1 мл 0,01% раствора) и внутривенно (0,5—1 мл 0,01% раствора в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия). Гипотензивный эффект наступает при приеме внутрь (внутримышечно) через 30—60 мин, при внутривенном введении — через 3—6 мин, эффект продолжается 2—8 ч. Для купирования гипертонического криза клонидин можно принять сублингвально.

При длительном приеме может развиться рикошетная АГ, в связи с чем в настоящее время клонидин рекомендуется использовать только для купирования гипертонического криза.

При внезапном прекращении лечения возникает синдром отмены. Поэтому отменять препарат нужно постепенно или добавляя другие гипотензивные ЛС.

Побочные эффекты

Со стимуляцией центральных α_2 -адренорецепторов связаны следующие побочные эффекты:

- седация, сонливость (1—10%), сухость во рту;
- синдром отмены (повышение АД или гипертонический криз, тахикардия, аритмия, бессонница при резком прекращении приема);
- тахифилаксия (синдром «ускользания») и рикошетная АГ при длительном приеме.

Помимо этого, **метилдопа** может вызывать ряд побочных эффектов, в основе которых лежат аутоиммунные механизмы: миокардит, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, волчаночно-подобный синдром, гепатотоксичность (острый гепатит, хроническое повреждение печени). ЛС вызывает побочные эффекты, характерные для всех центральных агонистов α_2 -адренорецепторов: сонливость (1—10%), сухость во рту (9%), депрессию, галакторею, импотенцию и синдром отмены. Ортостатическая гипотония после приема метилдопы выражена слабо.

Побочные эффекты **гуанфацина** развиваются несколько чаще: сухость во рту (до 47%) и сонливость (до 21%). Брадикардия, головокружение, потливость, аллергические реакции возникают редко, и очень редко — ортостатические явления. Развитию ортостатической гипотонии в определенной степени препятствует способность гуанфацина умеренно стимулировать периферические α -адренорецепторы. При длительном лечении частота побочных эффектов существенно снижается. При резком прекращении лечения развивается синдром отмены.

Клонидин вызывает побочные эффекты, свойственные ЛС этой группы. Как и другие центральные агонисты α_2 -адренорецепторов, он задерживает натрий и жидкость в организме, поэтому клонидин желательно комбинировать с диуретиками. Поскольку при приеме клонидина барорецепторный рефлекс не изменяется, постуральная гипотония, как правило, не возникает.

Противопоказания и предостережения

Метилдопа противопоказан при остром гепатите, циррозе печени, порфирии, феохромоцитоме.

Противопоказаниями к назначению **гуанфацина** являются гиперчувствительность и депрессия. ЛС не рекомендуют или назначают с осторожностью больным с атриовентрикулярной (АВ-) блокадой II—III степени, тяжелой цереброваскулярной и коронарной недостаточностью, при лактации. ЛС уменьшает скорость реакции, в связи с чем требуется осторожность при вождении транспортных средств.

Клонидин противопоказан при тяжелом атеросклерозе артерий головного мозга, депрессии, выраженной сердечной недостаточности, алкоголизме, беременности (категория С). Относительно противопоказан лицам, профессиональная деятельность которых требует быстрой психической и физической реакции.

Взаимодействия

Клонидин не следует сочетать с метилдой, так как оба ЛС оказывают сходное побочное действие на ЦНС (возникновение галлюцинаций, ночных кошмаров, бессонницы). Симпатолитики (резерпин и гуанетидин) истощают запасы катехоламинов в окончаниях симпатических волокон и в результате угнетают гипотензивный эффект клонидина. Трициклические антидепрессанты и β -блокаторы повышают риск повышения АД после отмены клонидина.

Гипотензивный эффект **метилдопы** снижают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикоидные средства, эстрогены и комбинированные гормональные контрацептивы. Усиление гипотензивного действия возможно при сочетанном приеме метилдопы и алпростадилла, местных анестетиков, антидепрессантов, антипсихотических средств и снотворных, анксиолитиков, леводопы, миорелаксантов (баклофен, тизанидин), приеме алкоголя, а также других гипотензивных средств. Метилдопа снижает эффект дофаминергических средств, повышает нейротоксичность лития и риск развития экстрапирамидных расстройств при лечении нейролептиками (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Лекарственные взаимодействия с ЛС центрального действия

Взаимодействующие ЛС	ЛС центрального действия	Результат взаимодействия
Ингибиторы моноаминоксидазы	Агонисты α_2 -адренорецепторов	Развитие гипертонического криза
Трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, НПВС, эстрогены	Агонисты α_2 -адренорецепторов	Уменьшение гипотензивного эффекта
Галоперидол, препараты лития	Метилдопа	Усиление токсичности ЛС
α -адреноблокаторы	Агонисты α_2 -адренорецепторов	Ослабление гипотензивного эффекта
β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды	Клонидин, агонисты I_1 -рецепторов	Брадикардия, нарушение проводимости
β -адреноблокаторы	Агонисты α_2 -адренорецепторов, агонисты I_1 -рецепторов	Выраженное угнетение ЦНС, тяжелая гипотония
Вазодилататоры, диуретики	Агонисты α_2 -адренорецепторов	Усиление гипотензивного эффекта
Другие гипотензивные ЛС	Агонисты I_1 -рецепторов	Усиление гипотензивного эффекта

Агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов

Указатель описаний ЛС

Моксонидин	710
Рилменидин	770

Представляют новый класс гипотензивных средств центрального действия, включающих в настоящее время два близких по своим фармакодинамическим эффектам ЛС: моксонидин и рилменидин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Активация имидазолиновых рецепторов в ЦНС приводит к снижению активности сосудодвигательного центра и уменьшению сосудистого тонуса. Селективные агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов проявляют сходные гемодинамические эффекты с эффектами агонистов α_2 -адренорецепторов: уменьшают ОПСС и снижают АД за счет подавления симпатической активности; при этом СВ и ЧСС не изменяются, а также отсутствует влияние на почечный кровоток. Кроме того, эти ЛС угнетают ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и не вызывают задержки жидкости в организме.

В отличие от α_2 -адреномиметиков, агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов дают клинически значимый благоприятный метаболический эффект: уменьшают гипергликемию и инсулинорезистентность, усиливают липолиз, что имеет клиническое значение при лечении метаболического синдрома.

Агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов не дают побочных эффектов, характерных для агонистов α_2 -адренорецепторов, связанных с их воздействием на центральные α_2 -адренорецепторы, таких как седативное действие, депрессия, сухость во рту. Благодаря этому агонисты имидазолиновых I_1 -рецепторов лучше переносятся при длительном применении.

Фармакокинетика

После введения внутрь биодоступность **моксонидина** составляет приблизительно 90% (табл. 5.3). Максимальная концентрация моксонидина в плазме достигается через 1 ч. 10—20% моксонидина метаболизируется с образованием малоактивных метаболитов (4,5-дегидромоксонидин обеспечивает только 10% гипотензивного действия моксонидина, а гуанидиновое производное — менее 1%). Более 90% вве-

Таблица 5.3. Основные фармакокинетические параметры ЛС центрального действия

ЛС	Биодоступность, %	Связь с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм, %	Экскреция (печень/почки), %
Моксонидин	88	7	2	+20	>1/90
Рилменидин	90	Низкая	8	—	30/65

денной дозы выводится почками, причем более 75% в неизменном виде. $T_{1/2}$ составляет 2,2—2,3 ч. Несмотря на короткий $T_{1/2}$, однократный прием моксонидина обеспечивает контроль АД в течение 24 ч. При хронической ПН $T_{1/2}$ увеличивается в 2—3 раза, что обуславливает необходимость в коррекции режима дозирования. У пожилых больных может увеличиваться площадь под фармакокинетической кривой (на 40—50%) и максимальная концентрация в плазме (на 20%), но снижение доз не требуется.

Место в терапии

Терапевтические возможности ЛС этой группы до конца не определены. Они могут быть альтернативой для лечения АГ у больных с метаболическим синдромом.

Побочные эффекты

Побочные эффекты: сухость во рту (14—23% для моксонидина), утомляемость и головные боли (10%), иногда — головокружение, нарушения сна, слабость. При длительном приеме ЛС эти эффекты обычно проходят. Моксонидин может снижать содержание общего холестерина.

Противопоказания и предостережения

Моксонидин не следует назначать больным с синдромом слабости синусно-пред-

сердного узла, АВ-блокадой II—III степени, брадикардией (менее 50 уд/мин), злокачественными аритмиями, выраженной сердечной недостаточностью, тяжелой коронарной недостаточностью, тяжелым заболеванием печени, выраженным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, уровень креатинина сыворотки более 1,8 мг/дл), ангионевротическим отеком.

Взаимодействия

Агонисты I_1 -рецепторов усугубляют снижение ЧСС и удлинение АВ-проводимости при сочетанном применении с β -блокаторами и сердечными гликозидами. Результатом взаимодействия с алкоголем и анксиолитическими средствами могут быть угнетение ЦНС и тяжелая гипотония. Другие антигипертензивные ЛС способны повышать гипотензивный эффект агонистов I_1 -рецепторов.

Литература

Brain N.C. Prichard & Barrie R. Graham. *11imidazoline agonists. General clinical pharmacology of imidazoline receptors. Drugs 2000; 17: 133—59.*

Глава 6. Вазодилататоры прямого действия (миотропные)

Указатель описаний ЛС

Гидралазин	630
Диазоксид**	
Миноксидил	709
Нитропруссид натрия	

Используемые в кардиологической практике периферические вазодилататоры классифицируют по основному фармакологическому эффекту на преимущественно артериальные, действующие главным образом на резистивные сосуды, и смешанные, влияющие на тонус как резистивных, так и емкостных сосудов. К первой группе относятся гидралазин, диазоксид и миноксидил, ко второй — нитропруссид натрия.

Механизм действия и фармакологические эффекты

В основе действия вазодилататоров прямого действия (миотропных) лежит непосредственное влияние (торможение легких цепей миозина) на сосудистую стенку, следствием чего и является расширение сосуда, или вазодилатация. ЛС данной группы угнетают вход кальция в гладкие мышечные клетки (ГМК) сосудов и, возможно, подавляют высвобождение его из внутриклеточных депо. Миноксидил и диазоксид, кроме того, оказывают влияние на мембранные калиевые АТФ-каналы, вызывая их активацию. Действие нитропруссид натрия определяется наличием нитрозогруппы, которая в организме трансформируется в оксид азота, активирующий гуанилатциклазу. Накопление последней приводит к увеличению концентрации циклического гуанилмонофосфата (цГМФ) в ГМК сосудов и вазодилатации.

В результате уменьшается периферическое сопротивление сосудов, снижается системное артериальное давление, давление в правом желудочке, что сопровождается рефлекторным повышением тонуса симпатической нервной системы, увеличением частоты сердечных сокращений и минутного объема, а также активности ренина плазмы (**рис. 6.1**).

Активация нейрогуморальных систем, отмечающаяся на фоне терапии вазодилататорами прямого действия, проявляется усилением инотропной функции миокарда и повышением потребления кислорода кардиомиоцитами. В отдельных случаях это может привести к ухудшению контроля АД, появлению ангинозных приступов и декомпенсации сердечной функции.

Указанные явления нехарактерны для нитропруссид натрия, который, эффективно снижая венозный тонус, в меньшей степени повышает ЧСС и активность ренина плазмы, снижает преднагрузку, а также потребность миокарда в кислороде, улучшает перфузию миокарда благодаря расширению коронарных артерий.



Рис. 6.1. Последствия гемодинамических эффектов артериальных вазодилаторов и основные подходы к коррекции обусловливаемых ими побочных эффектов

Вазодилаторы прямого действия повышают скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Однако за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы данные ЛС вызывают задержку натрия и жидкости в организме. Кроме того, миноксидил оказывает и прямое антидиуретическое действие, повышая реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах. Для уменьшения этих нежелательных эффектов его рекомендуется назначать в комбинации с β-блокаторами и петлевыми диуретиками. Миноксидил вызывает увеличение легочного кровотока, которое благодаря уменьшению сопротивления легочных сосудов не сопровождается повышением давления в легочной артерии.

Фармакокинетика

Многие фармакокинетические параметры периферических вазодилаторов остаются

до последнего времени недостаточно изученными. В целом представители данной группы, за исключением нитропрусида натрия, хорошо всасываются и обладают высокой биодоступностью (табл. 6.1).

Метаболизм гидралазина осуществляется путем ацетилирования, которое начинается уже на уровне кишечника. В зависимости от скорости ацетилирования ЛС, предопределяемой генетически, принято выделять так называемые быстрые и медленные ацетиляторы. При медленном ацетилировании нарушается его метаболизм.

Фармакологические эффекты гидралазина тесно коррелируют с его концентрацией в крови. Поэтому суточная доза гидралазина, назначаемая пациентам с низкой скоростью ацетилирования, должна быть в 2—4 раза меньше, чем для больных с высокой скоростью ацетилирования. Максимальная концентрация в крови создается через 3—4 ч после приема внутрь и спустя

Таблица 6.1. Фармакокинетические параметры вазодилататоров прямого действия

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения	Продолжительность действия	Путь элиминации	Экскреция в неизмененном виде, %
Гидралазин	16; 35 ¹	85	4—5 ч	До 12 ч	Почечно-печеночный	1—15
Диазоксид	86—96 ²	90	20—60 (48) ч	4—24 ч	Почечный	20—50
Миноксидил	95 ²	0	4 ч	24—48 ч	Почечный	20
Нитропруссид натрия ²			2 мин	1—10 мин	Почки (тиоцианат), легкие (гидроцианид)	—

¹ 16% у больных с высокой скоростью ацетилирования, 35% у больных с медленной скоростью ацетилирования.

² Для лечения артериальной гипертензии применяют только парентеральные формы.

10—80 мин после внутривенной инфузии. Экскретируется в основном почками (86%) и через желудочно-кишечный тракт.

Нитропруссид натрия является крайне нестойким соединением. Его фармакологическое действие развивается в течение нескольких секунд после начала внутривенной инфузии и сохраняется 1—5 мин после ее прекращения.

Особенностью фармакокинетики **дiazоксида** является то, что более 90% ЛС связывается с белком, поэтому внутривенное введение должно быть быстрым. После болюсного введения снижение АД отмечается уже через 30 с и достигает максимальной выраженности через 3—5 мин.

В отличие от гидралазина и диазоксид **миноксидил** практически не связывается с белками. Период полувыведения ЛС составляет около 4 ч, однако фармакодинамические эффекты после однократного применения внутрь отчетливо проявляются через 30 мин, достигают максимума через 2—3 ч (после приема внутрь) и сохраняются 24—48 ч, иногда до 72 ч, что связано с накоплением активного метаболита в сосудистой стенке. Активный метаболит дает меньший гипотензивный эффект, чем миноксидил, но в течение более длительного времени задерживается в организме.

Место в терапии

Артериальные вазодилататоры находят применение в отдельных ситуациях при лечении артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. С появлением современных средств патогенетической терапии, эффективность которых доказана в ходе крупных многоцентровых исследований, область клинического использования артериальных вазодилататоров существенно снизилась и, как правило, ограничивается случаями неэффективности ЛС первого ряда или их непереносимости. В других ситуациях назначение этих средств в качестве базовой терапии АГ и застойной СН не обосновано.

Касаясь применения артериальных вазодилататоров при АГ, следует отметить, что до настоящего времени не доказано их позитивное влияние на прогноз; они не имеют значения в процессе обратного развития гипертрофии левого желудочка; при их применении необходимо использование других ЛС, корригирующих вызываемые ими гемодинамические и метаболические эффекты.

В исследовании Veterans Administration Study, в котором была продемонстрирована несомненная польза активного лечения пациентов с тяжелой АГ, гидралазин ис-

пользовали в группе активной терапии в составе комбинированного ЛС, содержащего также резерпин и гидрохлоротиазид. Позднее в другом исследовании Multiple Risk Factor Interventional Trial гидралазин применяли с целью потенцирования гипотензивного эффекта в группе активной терапии. Ни в этих, ни в других исследованиях прямые (миотропные) вазодилаторы не изучали в качестве антигипертензивных средств первого ряда.

Внутривенное введение **гидралазина** может быть использовано для снижения АД при гипертонических кризах у беременных.

Диазоксид используют только для купирования гипертонических кризов. Диазоксид у беременных расслабляет мускулатуру матки и способен прерывать родовую деятельность.

Миноксидил иногда назначают при тяжелой АГ, устойчивой к лечению ЛС первого ряда.

Едва ли не единственное доказательство эффективности вазодилаторов при застойной СН получено в исследовании V-Heft I. В отличие от празозина, комбинация гидралазина и изосорбида динитрата снижала риск смерти, причем после 1 года лечения эти различия достигали статистической значимости. Необходимо отметить, что данная комбинация вазодилаторов оказывала много побочных действий, таких как головная боль (свойственная нитратам) и сердцебиение, а также чрезмерное снижение АД (характерно для гидралазина). В результате уже через 6 мес от начала наблюдения полные дозы обоих ЛС получали только 50% больных. Ранее применялась комбинация миноксидила с сердечными гликозидами и диуретиками. Однако развивающаяся активация СНС и рефлекторная тахикардия ограничивают применение миноксидила. В настоящее время ЛС данной группы практически не используют при лечении хронической СН.

Клиническое значение **нитропруссид натрия** связано с использованием его в ургентной практике. ЛС применяют в комплексной терапии острой СН, а также гипертонических кризов, в том числе осложненных развитием отека легких, гипертонической энцефалопатии, геморра-

гического инсульта и расслаивающей аневризмы аорты. Введение препарата сопровождается улучшением гемодинамических показателей, за исключением ситуаций с исходной артериальной гипотонией (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.). При АГ нитропруссид натрия рассматривается в качестве ЛС выбора для создания состояния управляемой гипотонии во время оперативных вмешательств, в том числе по поводу феохромоцитомы.

Побочные эффекты

Группу вазодилаторов прямого действия нельзя отнести к ЛС с хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов возрастает при увеличении доз применяемых препаратов. На фоне применения всех ЛС этой группы наиболее часто отмечаются **головная боль, головокружение, гиперемия кожных покровов, рефлекторная тахикардия и palpitation** (особенно в начале лечения).

Для **дiazоксида** и **миноксидила** характерны задержка натрия и воды в организме, увеличение содержания креатинина в крови больных ХПН, инверсия зубца Т на ЭКГ.

Наиболее ярким побочным эффектом **дiazоксида** является выраженная артериальная гипотония, которая тоже может привести к ишемии мозга. Кроме того, **дiazоксид** угнетает выделение инсулина и может вызвать гипергликемию, особенно при наличии ХПН. Введение **дiazоксида** в периоде раскрытия шейки матки может привести к прекращению самостоятельной родовой деятельности, так как ЛС вызывает выраженное расслабление миометрия.

При длительном применении **миноксидила** возможно развитие гипертрихоза, истончение и усиление пигментации волос на теле. В редких случаях у больных с застойной СН и ХПН возможно развитие гидроторакса и гидроперикарда. У больных со стенокардией на фоне приема **миноксидила** возможно учащение ангинозных приступов. Описано развитие синдрома Стивенса—Джонсона и цитопений у пациентов, получавших **миноксидил**.

При применении **гидралазина** могут развиваться отеки различной локализации, боли в области сердца, усиление потоотделения, слезотечение, тошнота, рвота, повышение температуры тела. Кроме того, гидралазин как мощный церебральный вазодилататор может перераспределять кровоток в направлении участков головного мозга, которые снабжаются кровью неизменными артериями в ущерб тем его участкам, которые получают кровь по стенозированным артериям, т.е. вызывать феномен «обкрадывания». В отдельных случаях может развиваться волчаночноподобный синдром.

Биотрансформация **нитропруссид натрия** идет с образованием цианметгемоглобина и цианидидона, поэтому в случаях передозировки данного ЛС могут наблюдаться явления, характерные для отравления цианидами: шум в ушах, головокружение, миоз, мышечные подергивания, гиперрефлексия, эмоциональное и двигательное возбуждение, боли в животе, непроходимость кишечника. В подобных случаях следует немедленно прекратить введение ЛС и ввести внутривенно в течение 15 мин раствор оксикобаламина в дозе, равной двойной дозе введенного нитропруссид натрия.

Противопоказания и предостережения

Гидралазин противопоказан при системной красной волчанке, при развитии периферической нейропатии, резко выраженных атеросклеротических изменениях сосудов, а также при повышенной чувствительности к ЛС.

Диазоксид противопоказан при остром нарушении мозгового кровообращения, в остром периоде инфаркта миокарда. С осторожностью препарат назначают больным с СН и ИБС.

Миноксидил противопоказан при феохромоцитоме, митральном стенозе, вторичной легочной гипертонии, при беременности и во время лактации.

Нитропруссид натрия противопоказан при повышенном внутричерепном давлении,

атрофии зрительного нерва, глаукоме, при наличии артериовенозного свища, коарктации аорты. Не рекомендуется назначение ЛС беременным и лицам моложе 16 лет. Препарат следует применять с осторожностью у людей старческого возраста, при гипотиреозе, нарушении функции почек.

Взаимодействия

Вазодилататоры прямого действия (миотропные) потенцируют эффект других ан-тигипертензивных ЛС (диуретиков, β -блокаторов и др.) при сочетанном назначении. Одновременно с этим снижается выраженность побочных эффектов препаратов данной группы. Эстрогены, гормональные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства ослабляют действие миотропных вазодилататоров. Миноксидил не следует назначать одновременно с гуанетидином из-за опасности развития ортостатической гипотонии. При сочетанном применении нитропруссид натрия с добутамином возможно повышение минутного объема сердца и понижение давления заклинивания легочных капилляров.

Литература

1. Беленков Ю.В., Мареев В.Ю. *Вспомогательные средства лечения ХСН. Принципы рационального лечения ХСН* (Библиотека *Consilium medicum*). М., 2000; 200—55.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М., 1997.
3. Гогин Е.Е. *Гипертоническая болезнь*. М., 1997.
4. Мазур Н.А. *Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии*. М.: Медицина, 1988.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. В двух частях. Ч. 1, 12-е изд., перераб. и доп.* М.: Медицина, 1993.

Глава 7. Альфа-адреноблокаторы

Указатель описаний ЛС

Альфузозин	
Доксазозин	652
Клонидин	684
Празозин	752
Тамсулозин	
Теразозин	784
Фентоламин	807

Среди ЛС, влияющих на адренергическую регуляцию сосудистого тонуса, выделяют наряду с препаратами центрального механизма действия (агонисты центральных α -адренорецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов) блокаторы периферических α -адренорецепторов.

Адренорецепторы широко распространены в разных органах и тканях и выполняют различные функции. В связи с этим выделяют α - и β -адренорецепторы, для каждого из которых идентифицированы два подтипа. Они различаются по преобладающему количеству в разных органах, функциям, чувствительности к норадреналину и адреналину (табл. 7.1).

В регуляции сосудистого тонуса участвуют α - и β -адренорецепторы, локализованные в окончаниях суживающих нервов. Их медиатором является норадреналин. В синаптической щели норадреналин, высвобождающийся из пресинаптического окончания, стимулирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы сосудистой стенки, количество которых на постсинаптической мембране больше, чем β_1 -адренорецепторов, что приводит к суживанию сосудов. Пресинаптические α_2 - и β_2 -адренорецепторы осуществляют регуляцию норадренергических медиаторных механизмов обратной связи. При этом стимуляция α_2 -адренорецепторов сопровождается усилением обратного депонирования медиатора из синаптической щели в везикулы пресинаптического окончания и подавлением последующего высвобождения норадреналина (отрицательная обратная связь). β_2 -Адренорецепторы, наоборот, усиливают высвобождение норадреналина в щель (положительная обратная связь).

Класс α -блокаторов представлен ЛС, неселективно действующими на α_1 - и α_2 -адренорецепторы (фентоламин) и селективными α_1 блокаторами.

Неселективная блокада α -адренорецепторов, как у фентоламина, вызывает кратковременное снижение артериального давления, так как потеря контроля над α_2 -адренорецепторами стимулирует высвобождение норадреналина и приводит к утрате эффекта. Такой препарат непригоден для длительной терапии (он используется только для купирования гипертонических кризов).

С 1980 г. в клиническую практику вошли селективные α_1 -блокаторы. В настоящее время в группу селективных α_1 -блокаторов входят несколько ЛС. Условно их разделяют на два поколения в связи с продолжительностью действия: I поколение (ЛС короткого действия) — празозин, II поколение (ЛС длительного действия) — доксазозин, теразозин. Имеются уроселективные

Таблица 7.1. Локализация и функции α_1 -адренорецепторов

Клетки, ткань или орган	Тип рецептора	Функция
Постсинаптические α-адренорецепторы		
Гладкая мускулатура сосудов	α_1	Суживание сосудов
	α_2 -постсинаптический	Суживание сосудов
Гладкая мускулатура уrogenитального тракта	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}^1$	Сокращение
Сердце	α_1	Инотропный эффект
Печень	α_1	Гликогенолиз
Жировая ткань	α_1	Гликонеогенез
	α_2 -постсинаптический	Ингибирование липолиза
ЦНС	α_1	Стимуляция
	α_2 -постсинаптический	Снижение АД
Эндокринные железы	α_1	Стимуляция секреции
β -Клетки поджелудочной железы	α_2 -постсинаптический	Подавление секреции инсулина
Энтероциты кишечника	α_1	Стимуляция транспорта
	α_2 -постсинаптический	жидкости и электролитов
Тромбоциты	α_2 -постсинаптический	Агрегация
Пресинаптические α-адренорецепторы		
Норадренергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения норадреналина
Холинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения ацетилхолина
Серотонинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения серотонина

¹ Уроселективные рецепторы.

α_1 -блокаторы альфузозин, тамсулозин, блокирующие α_{1A} и α_{1D} -адренорецепторы, которые локализованы в гладкой мускулатуре уrogenитального тракта.

Блокада α_1 -адренорецепторов приводит к снижению сосудистого тонуса и АД. Вместе с тем чувствительность α -адренорецепторов к препаратам неодинакова: празозин, теразозин и доксазозин обладают наибольшим сродством к α_1 -адренорецепторам, а клонидин — к α_2 -адренорецепторам. Кроме того, у теразозина и до-

ксазозина сродство к α_1 -адренорецепторам в два раза меньше, чем у празозина.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Фармакодинамические эффекты α_1 -блокаторов: гипотензивный, гиполипидемический, улучшение оттока мочи.

По механизму гипотензивного действия α_1 -блокаторы представляют собой «чис-

тые» вазодилататоры. В результате блокады α_1 -адренорецепторов достигается расширение как резистивных (артериальных), так и емкостных (венозных) сосудов, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Вследствие расширения периферических сосудов — одновременно артерий и вен — наблюдается рефлекторная стимуляция симпатической нервной системы, сопровождающаяся небольшим увеличением сердечного выброса и тахикардией той или иной степени выраженности. Эти гемодинамические эффекты проявляются в покое и при физических нагрузках, чем контрастируют с эффектами β -блокаторов (табл. 7.2). Наиболее благоприятным и физиологичным влиянием гипотензивного средства на гемодинамику является снижение АД за счет значительного снижения ОПСС, обусловленного примерно одинаковым снижением тонуса артериол и венул с сохраненным сердечно-сосудистым рефлекторным механизмом и неизменным СВ.

Таблица 7.2. Сравнительная характеристика гемодинамических эффектов α - и β -блокаторов

Показатели гемодинамики	α -Блокаторы	β -Блокаторы
ЧСС	↑	↓↓
АД	↓	↓
АВ-проведение	↔	↓↓
Сократимость миокарда	↔↑	↓↓
ОПСС	↓↓	↓ (?)
Почечный кровоток	↑	↓ (?)

ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; АВ-проведение — атриовентрикулярное проведение; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↔ — нет влияния.

Имеются данные, свидетельствующие о центральных механизмах гипотензивного действия α_1 -блокаторов вследствие понижения центрального симпатического тонуса. Гипотензивное действие α_1 -блока-

торов не сопровождается повышением активности ренина плазмы.

Наиболее выраженное снижение АД наблюдается после приема первой дозы, особенно в положении стоя. Эквивалентные дозы ЛС, вызывающие одинаковое снижение АД, следующие: 2,4 мг празозина, 4,5 мг доксазозина или 4,8 мг теразозина.

Гипотензивный эффект α_1 -блокаторов может сопровождаться развитием рефлекторной тахикардии, так как пресинаптические α_2 -адренорецепторы остаются не заблокированными; либо вследствие антагонизма к центральным α_1 -адренорецепторам, которые подавляют рефлекторную тахикардию. Достоверное увеличение частоты сердечных сокращений отмечается после приема первой дозы, особенно в положении стоя; при длительном применении α_1 -блокаторов ЧСС существенно не изменяется.

Одним из недостатков α_1 -блокаторов является возможность развития толерантности, которая наглядно продемонстрирована при регулярном назначении празозина.

α_1 -Блокаторы не изменяют почечный кровоток и экскрецию электролитов. Вместе с тем доксазозин приводит к уменьшению микроальбуминурии, что может свидетельствовать о его нефропротективном действии при АГ.

α_1 -Блокаторы способны вызывать обратное развития гипертрофии левого желудочка при длительной монотерапии у больных АГ. Однако, по данным мета-анализа клинических исследований, эти ЛС уступают по эффективности антагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента; степень уменьшения массы миокарда при применении α_1 -блокаторов составляет в среднем не более 10%.

α_1 -Блокаторы оказывают благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен. Они вызывают небольшое, но достоверное снижение уровня общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и, особенно, триглицеридов (ТГ) — до 30%, одновременно повышая содержание липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП). Механизмы этих изменений связаны с антагонизмом к α_1 -адренорецепторам, участвующим в метаболизме ХС и ТГ: уменьшением активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), участвующей в ключевой реакции биосинтеза ХС в печени; повышением функциональной активности рецепторов для ЛПНП, обеспечивающих их связывание, вследствие снижения синтеза ХС почти на 40%; снижением активности эндотелиальной липопротеинлипазы, участвующей в катаболизме ТГ; стимуляции синтеза аполипопротеина А₁ (основного компонента ЛПВП). Способность доксазозина снижать содержание общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ была продемонстрирована в открытом нерандомизированном исследовании HALT (Hypertension and Lipid Trial), выполненном с участием относительно небольшого числа больных, однако никаких данных о способности этого ЛС влиять на выраженность атеросклероза в настоящее время нет.

α_1 -Блокаторы при длительном применении приводят к снижению уровня гликемии и инсулина вследствие повышения чувствительности тканей к глюкозе и инсулинозависимой утилизации глюкозы тканями. Механизмом этих явле-

ний может быть снижение АД, с одной стороны, или увеличение кровотока в мышечной ткани, с другой.

Сравнительная характеристика эффектов гипотензивных ЛС разных классов приведена в **таблице 7.3**.

Дополнительным эффектом α_1 -блокаторов является снижение мышечного тонуса шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в области предстательной железы, который регулируется α_{1A} - и α_{1D} -адренорецепторами. Снижение мышечного тонуса способствует уменьшению сопротивления току мочи и улучшению мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Кроме того, специфическая блокада этих адренорецепторов вызывает зависимость от дозы расслабление детрузора и мускулатуры предстательной железы, что уменьшает ее гиперплазию.

Фармакокинетика

α_1 -Блокаторы являются липофильными ЛС. Данные о сравнительной фармакокинетике α_1 -блокаторов представлены в **таблице 7.4**.

α_1 -Блокаторы хорошо и полностью всасываются после приема внутрь; биодос-

Таблица 7.3. Метаболические эффекты гипотензивных ЛС у больных артериальной гипертонией

Показатель	α_1 -Блокаторы	β -Блокаторы	Диуретики	Антагонисты кальция	Ингибиторы АПФ
Уровень общего холестерина	↔, ↓	↔	↔, ↑	↔, ↓	↔
Уровень ЛПВП	↑	↓	↓	↔	↔
Уровень триглицеридов	↓	↑	↑	↔	↔
Гипергликемия	↓	↑	↑	↔	↓
Толерантность к глюкозе	↑	↓	↓	↔	↑
Чувствительность к инсулину	↑	↓	↓	↔	↑

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↔ — нет влияния.

Таблица 7.4. Сравнительная фармакокинетика α_1 -блокаторов

ЛС	Биодоступность, %	Связь с белками, %	$T_{\max}$, ч	Время максимальной концентрации действия, ч	Длительность действия, ч	Биотрансформация в печени	$T_{1/2}$, ч	Элиминация, % желчь/почки (% в неизменном виде)
Празозин	50—85	97	1—3	2—4	7—10	+ ¹ (3 активных)	2—3	90 (5—11%) / 6—10
Теразозин	90	90—94	1	2—3	24	+ (1 активный)	12	60 (20%) / 40(10%)
Доксазозин	65	98—99	1,5—3,6	5—6	24	+ (есть активные)	19—22	63—65 (5%) / 9

¹ Есть пресистемный метаболизм.

тупность составляет 50—90%. Время достижения максимальной концентрации несколько различается от 1 ч у празозина до 3 ч у доксазозина, что влияет на скорость развития гипотензивного эффекта и его переносимость. Уровень максимальной концентрации зависит от дозы в широком диапазоне доз ЛС.

С белками плазмы α_1 -блокаторы связываются на 98—99%, преимущественно с альбуминами и α_1 -кислым гликопротеином и имеют большой объем распределения.

α_1 -Блокаторы подвергаются активной биотрансформации в печени с помощью микросомальных ферментов (цитохрома P450). Гипотензивное действие активного метаболита празозина имеет клиническое значение. У празозина высокий печеночный клиренс (в том числе пресистемный); печеночный клиренс доксазозина и теразозина не коррелирует со скоростью печеночного кровотока и значительно меньше, чем у празозина. α_1 -Блокаторы экскретируются преимущественно с желчью (более 60%) в неактивном виде; почечный клиренс имеет меньшее значение. Важную роль в продолжительности гипотензивного действия α_1 -блокаторов играет $T_{1/2}$: длительный $T_{1/2}$ имеют теразозин и доксазозин.

Возраст, функция почек не влияют на фармакокинетiku α_1 -блокаторов.

Уроселективные ЛС характеризуются сходной фармакокинетикой и длительным $T_{1/2}$ (у альфузозина 9 ч, у тамсулозина 10—13 ч).

Место в терапии

Основным показанием к назначению α_1 -блокаторов является АГ. Лекарственные средства этой группы в соответствии с международными и большинством национальных (в том числе российских) рекомендаций по лечению АГ входят в список основных групп гипотензивных препаратов.

Данные медицины, основанной на доказательствах

Существует лишь одно крупное контролируемое рандомизированное испытание ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), в котором использовали доксазозин в качестве основного ЛС. Его назначали вначале в дозе 1 мг, затем при необходимости дозу увеличивали до 2—8 мг/сут. Оказалось, что у больных, получавших доксазозин, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений и особенно риск развития сердечной недостаточности были статистически значимо выше, чем в группе больных, получавших диуретик хлорталидон. В связи с этим было принято решение досрочно прекратить лечение доксазозином всех больных, получавших это ЛС. Возможно, данные исследования ALLHAT заставят ограничить клиническое применение α_1 -блокаторов при АГ конкретными дополнительными показаниями (в первую очередь сопутствующими заболеваниями предстательной железы).

Показаниями к назначению α_1 -блокаторов являются:

- АГ (празозин, теразозин, доксазозин);
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (альфузозин, тамсулозин).

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов α_1 -блокаторов является результатом их фармакодинамического (гемодинамического) действия и зависят от скорости его наступления.

Клинически наиболее значимые побочные эффекты α_1 -блокаторов — **артериальная гипотония и ортостатический коллапс**, наблюдаются чаще после приема первой дозы празозина, чем теразозина и доксазозина, потому что последние действуют медленнее. Этот побочный гемодинамический эффект получил название «**феномен (или эффект) первой дозы**». Феномен первой дозы зависит от дозы и проявляется в период развития максимального гипотензивного эффекта (через 2—6 ч). При приеме повторных доз α_1 -блокаторов постуральные явления не наблюдаются. Однако они могут проявиться и во время длительного лечения при необходимости увеличения доз ЛС, тогда первый прием увеличенной дозы может проявиться вышеописанными эффектами.

Ортостатический коллапс описан у 2—10% больных, получавших α_1 -блокаторы, и менее чем у 5% — при приеме уроселективных ЛС. Для предотвращения ортостатического коллапса первую дозу празозина следует уменьшить до 0,5 мг и назначить ее на ночь. Другими проявлениями постуральных эффектов являются головокружение, головная боль, сонливость, усталость, встречающиеся почти у 20% больных. Резкий сосудорасширяющий эффект может быть причиной обострения ишемической болезни сердца и стенокардии. Осторожность требуется в случае применения α_1 -блокаторов у пожилых больных, а также у больных, получающих сопутствующую гипотензивную терапию (особенно диуретики); в этих

случаях может увеличиваться риск развития постуральных эффектов. Отеки — менее частый побочный эффект α_1 -блокаторов (около 4%); сердцебиение отмечается редко (около 2%).

У 5—10% больных описано развитие синдрома отмены при прекращении приема α_1 -блокаторов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Артериальная гипотония.
- Беременность (категория С).
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Взаимодействия и комбинированная терапия

У α_1 -блокаторов возможны фармакодинамические взаимодействия, связанные с изменением выраженности гипотензивного эффекта: гипотензивные ЛС и диуретики усиливают эффект, нестероидные противовоспалительные средства, эстрогены, симпатомиметики приводят к ослаблению эффекта.

Празозин — селективный блокатор постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Гипотензивный эффект празозина не сопровождается повышением активности ренина. Рефлекторная тахикардия выражена в небольшой степени в основном только при первом приеме ЛС. Празозин расширяет венозное русло, уменьшает преднагрузку, а также понижает системное сосудистое сопротивление, поэтому его можно использовать при застойной сердечной недостаточности. Празозин существенно не влияет на функцию почек и обмен электролитов, поэтому его можно принимать при почечной недостаточности. Гипотензивный эффект ЛС увеличивается в комбинации с тиазидными диуретиками. Препарат обладает выраженным гипотензивным свойством.

Празозин по-разному абсорбируется у больных в зависимости от приема пищи и других индивидуальных особенностей.

Средняя биодоступность составляет около 60%. Период его полувыведения равен 3 ч, однако гипотензивный эффект, как и у многих других гипотензивных ЛС, не связан с уровнем препарата в плазме и продолжается дольше. Празозин начинает действовать через 0,5—3 ч после приема внутрь. Препарат активно метаболизируется; 90% его экскретируется с калом, 10% — с мочой и только 5% — в неизмененном виде. Имеется активный метаболит празозина, оказывающий гипотензивное действие и способный накапливаться в организме.

ЛС назначают начиная с небольших доз (0,5—1 мг) с тем, чтобы избежать развития побочных эффектов (тахикардия, артериальная гипотония), связанных с первым приемом. Дозу постепенно увеличивают до 3—20 мг/сут в 2—3 приема. Полный гипотензивный эффект наблюдается через 4—6 нед. Поддерживающая доза в среднем составляет 5—7,5 мг/сут.

Побочное действие: постуральная гипотония, головокружение, слабость, усталость, головная боль. В незначительной степени выражены сонливость, сухость во рту, импотенция. В целом ЛС переносится хорошо.

Доксазозин относится к длительно действующим α_1 -блокаторам. Расширение сосудов и снижение периферического сосудистого сопротивления вызывают снижение АД как в покое, так и при физической нагрузке. При этом не наблюдается увеличение ЧСС и СВ. Уровень норадреналина не меняется или слегка повышается при лечении доксазозином, а уровень адреналина, ренина, дофамина и серотонина остается прежним. Прием доксазозина приводит к снижению сопротивления току мочи. ЛС оказывает гипотлипидемическое действие, клиническая значимость которого пока неясна. Имеются данные о благоприятном влиянии доксазозина на фибринолиз, а также о наличии у препарата антиагрегационных свойств.

Биодоступность доксазозина составляет 62—69%, максимальная концентрация в крови наблюдается через 1,7—3,6 ч после приема внутрь. ЛС подвергается в организме О-деметилированию и гидрокси-

лированию, метаболиты малоактивны (их значение в клинической эффективности неизвестно). Препарат кумулируется при длительном приеме, в связи с чем конечный $T_{1/2}$ увеличивается от 16 до 22 ч; возраст, состояние функции почек и доза не влияют на $T_{1/2}$.

Доксазозин применяют в дозе от 1 до 16 мг 1 р/сут, причем эффект первой дозы не выражен. При комбинированной терапии у больных резистентной АГ терапевтическое действие доксазозина повышается при его сочетании с нифедипином, атенололом, каптоприлом, эналаприлом и клорталидоном.

Побочные эффекты: головокружение, тошнота, головная боль.

Теразозин также оказывает сосудорасширяющее, антидиуретическое и гипотлипидемическое действие. Теразозин расширяет крупные резистивные сосуды и снижает ОПСС, а также избирательно блокирует α_1 -адренорецепторы гладкой мускулатуры чревных сосудов, предстательной железы и шейки мочевого пузыря. Нормализует липидный профиль плазмы.

После приема ЛС внутрь он быстро и полно всасывается, биодоступность превышает 90%, пресистемная биотрансформация почти не наблюдается. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 ч. В плазме препарат на 90—94% связан с белками. В печени из теразозина образуются ряд неактивных метаболитов. Время полувыведения составляет около 12 ч, однако терапевтический эффект сохраняется не менее 24 ч. 60% ЛС экскретируется печенью; при патологии печени наблюдается снижение клиренса препарата и пролонгирование его терапевтического действия.

Побочные эффекты: слабость, утомляемость, сонливость, беспокойство, головная боль, головокружение, парестезии, снижение либидо, нарушение зрения, шум в ушах, эффект первой дозы, артериальная гипотония, тахикардия, аритмии, периферические отеки, кашель, бронхит, ксеростомия, фарингит, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, аллергические реакции.

Теразозин усиливает гипотензивную активность мочегонных средств, адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ. ЛС принимают внутрь по 1 мг 1 р/сут перед сном в положении лежа (для того чтобы избежать ортостатической гипотонии); при необходимости дозу постепенно увеличивают до 10—20 мг 1 р/сут.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Библиотека журнала «Ремедиум». М., 1999.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертонии. М., 1999.
3. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецензоры. М.: Медицина, 1987; 83—92.
4. Fulton B., Wagstaff A.J., Sorkin E.M. Doxazosin: an update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1995; 49 (2): 295—320.
5. Johnson S., Johnson F.N. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy: Doxazosin*. 1992; V. 3.

Глава 8. Ганглиоблокаторы

Указатель описаний ЛС

Азаметония бромид
Гексаметония бензосульфонат

Ганглиоблокаторы используют только для купирования гипертонических кризов и управляемой гипотонии при оперативных вмешательствах. Однако в настоящее время их применение ограничено.

Ганглиоблокаторы традиционно выпускаются в нашей стране под именами бензогексоний и пентамин.

Механизм действия, фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики

Ганглиоблокаторы блокируют вегетативные (симпатические и парасимпатические) ганглии, в результате чего происходят дилатация как резистивных (артериальных), так и емкостных (венозных) сосудов, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и очень быстрое резкое снижение артериального давления. Гемодинамический (вазодилатирующий) эффект сопровождается также уменьшением давления в легочной артерии, депонированием крови в расширенных венах брюшной полости и конечностей, уменьшением венозного возврата к сердцу. В результате гемодинамической разгрузки сердца улучшается сократительная способность миокарда и увеличивается сердечный выброс. При избыточном снижении АД может уменьшаться коронарный кровоток. Вследствие депонирования крови наблюдается снижение объема циркулирующей крови, возможно развитие ортостатической гипотонии и даже коллапса (особенно в первые 2 ч).

Блокада парасимпатических ганглиев приводит к угнетению моторики желудочно-кишечного тракта и др., уменьшению секреции слюнных желез и пищеварительных желез желудка (сухость во рту и др.), расстройству аккомодации.

Ганглиоблокаторы оказывают седативное действие.

Из-за ограниченного применения фармакокинетика этих ЛС не изучалась.

Место в терапии

Благодаря быстрому развитию эффектов, основным показанием к применению ганглиоблокаторов является гипертонический криз, в том числе осложненный левожелудочковой недостаточностью, гипертонической ретинопатией и энцефалопатией. Дозу ЛС подбирают индивидуально по уровню АД. Гипотензивный

эффект начинается через 5—15 минут после начала введения, достигает максимума к 30-й минуте и в большинстве случаев сохраняется в течение 3—6 ч.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

В связи с блокадой парасимпатических ганглиев могут возникать паралитическая непроходимость кишечника, парез желчного пузыря, атония мочевого пузыря, сухость слизистой оболочки рта, ортостатическая гипотония в первые 2 ч после введения ЛС, нарушение аккомодации, импотенция. В связи с побочными эффектами ганглиоблокаторы почти никогда не применяют длительно. К бензогексонию развивается привыкание.

Для контроля побочных эффектов, в первую очередь артериальной гипотонии, ЛС вводят внутривенно медленно под постоянным контролем уровня АД. В течение не менее 1 ч после введения препаратов больной должен сохранять горизонтальное положение.

Ганглиоблокаторы противопоказаны при остром инфаркте миокарда, тромбозе мозговых артерий (в течение 2 мес), феохромоцитоме.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. *Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Методические рекомендации.* М., 1997.
2. Метелица В.И. *Справочник кардиолога по клинической фармакологии.* М.: Медицина, 1987.

Глава 9. Диуретики

Петлевые (мощные) диуретики	100
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	103
Ингибиторы карбоангидразы	107
Калийсберегающие диуретики	109
Антагонисты альдостероновых рецепторов	111

Диуретики, или мочегонные средства, — группа ЛС, которые применяют для регуляции объема или состава жидкостей организма. Они повышают экскрецию натрия и воды, подавляя механизм активной реабсорбции натрия в различных отделах почечных канальцев.

Диуретики изменяют экскрецию не только натрия и воды, но также калия, кальция, магния, хлора, фосфатов и бикарбонатов, что проявляется в основном нежелательными эффектами при длительной терапии этими ЛС. Диуретики различаются по механизму и силе действия, способности изменять кислотно-щелочное состояние, по скорости наступления и продолжительности действия. Диуретики широко применяют в кардиологии. Они являются одними из наиболее часто используемых средств для лечения артериальной гипертонии, так как дают самостоятельный гипотензивный эффект и усиливают эффективность практически всех других гипотензивных средств. Способность диуретиков уменьшать отек легких и венозный застой делают их незаменимыми при лечении как острой, так и хронической сердечной недостаточности.

Физиологические механизмы диуреза

Образование мочи начинается с выработки безбелкового ультрафильтрата плазмы крови. За 1 мин через капилляры клубочков проходит около 120—125 мл жидкости. В результате образуется только 1 мл мочи, так как 99% всей фильтруемой жидкости реабсорбируется по мере ее продвижения по канальцам почки.

Скорость образования ультрафильтрата определяется соотношением гидростатического и онкотического давления по разные стороны стенки капилляра, скоростью тока плазмы через клубочки, а также количеством фильтрующих капилляров. Ультрафильтрат по своему составу отличается от плазмы крови отсутствием белков и жиров, т.е. веществ, размер молекул которых приближается к размеру молекул альбуминов плазмы крови. Лекарственные вещества, связанные с белками плазмы, также не проходят через капиллярный барьер.

В почечных канальцах происходит обратное всасывание воды и электролитов и формируется конечная моча. В зависимости от механизмов реабсорбции электролитов и воды канальцы можно разделить на 4 зоны. Первая зона, известная как **проксимальный каналец**, высоко проницаема для воды. Здесь происходит реабсорбция приблизительно 65% всего натрия, профильтровавшегося через клубочки. Натрий и калий активно обмениваются на водород. Сопровождающие анионы на 2/3 со-

стоят из хлоридов, остальное составляют бикарбонаты. Во второй зоне (**восходящая часть петли нефрона, или петли Генле**) реабсорбируется 25% профильтровавшегося натрия. Ионы хлора, натрия и калия реабсорбируются здесь с помощью активных транспортных механизмов. Эта часть петли непроницаема для воды и концентрации натрия и хлора в ультрафильтрате последовательно падает. Третья зона, или **начальный отдел дистальных извитых канальцев**, как и предыдущая, непроницаема для воды, но активно пропускает ионы натрия и хлора, что еще больше снижает осмотическое давление ультрафильтрата. Объем реабсорбции натрия в этой зоне составляет около 5% от общего количества профильтровавшегося натрия. Четвертая зона (**конечная часть дистальных канальцев и система собирательных трубочек**) является местом окончательной регулировки состава и объема мочи. Здесь идет дальнейшая реабсорбция некоторого количества натрия в обмен на калий и водород. Этот процесс контролируется альдостероном и концентрацией натрия в ульт-

рафильтрате. Любой диуретик, снижающий реабсорбцию натрия проксимальнее четвертой зоны, вызовет повышение его концентрации в этой зоне и стимуляцию обмена натрия на калий, что ведет к увеличению потерь калия с мочой. Реабсорбция воды в этой зоне контролируется антидиуретическим гормоном (АДГ). Собирательные трубочки проходят через мозговое вещество почки, интерстициальная жидкость которого содержит большое количество солей. В присутствии АДГ собирательные трубочки становятся проницаемыми для воды и она в соответствии с осмотическим градиентом давления выходит из просвета трубочек, где концентрация солей ниже, чем в интерстициальной ткани мозгового вещества почки. Этот процесс приводит к образованию концентрированной мочи.

Классификация диуретиков

Диуретики традиционно классифицируют по различным характеристикам: химической характеристике, месту, силе и механизму действия (**табл. 9.1**).

Таблица 9.1. Характеристика основных групп диуретиков

Традиционное название группы	Основные представители	Основное место действия	Сила действия	Механизм действия	Химическая характеристика
Петлевые диуретики	Фуросемид, этакриновая к-та, буметанид, торсемид, пеританид	Восходящая часть петли нефрона	Мощная	Ингибиторы транспорта натрия, калия, хлора	Сульфонамидные производные ¹
Тиазидные и им подобные	Гидрохлоротиазид, хлорталидон, клопамид, индапамид	Дистальный каналец	Умеренная	Ингибиторы транспорта натрия и хлора	Сульфонамидные тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Проксимальный каналец	Слабая	Ингибитор карбоангидразы	Сульфонамидное производное
Калийсберегающие диуретики	Триамтерен, амилорид	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабая	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидные соединения разной структуры
Антагонисты альдостероновых рецепторов	Спиронолактон, канренон	То же	Слабая	Блокатор альдостероновых рецепторов	Стероидное соединение

¹ За исключением этакриновой кислоты.

Петлевые (мощные) диуретики

Указатель описаний ЛС

Буметанид
Пиретанид**
Торасемид*
Фуросемид
Этакриновая кислота

ЛС представлены химически разнообразными соединениями. Все они, за исключением этакриновой кислоты, имеют в своей структуре сульфонамидную группу. Препараты действуют в толстом сегменте восходящей части петли нефрона и оказывают мощное, но относительно короткое диуретическое действие. В России зарегистрированы фуросемид, буметанид, пиретанид, торсемид, ксипамид и этакриновая кислота.

Механизм действия, фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики

ЛС этой группы обладают способностью блокировать активный транспорт натрия. Эффект реализуется через ингибирование транспортного белка, обеспечивающего перенос ионов натрия, калия и хлора через эпителиальные клетки канальцев.

Петлевые диуретики повышают экскрецию не только натрия, но также калия, хлора, кальция и магния. Сульфонамидные ЛС, за исключением буметанида и пиретанида, способны блокировать карбоангидразу и за счет этого повышать экскрецию бикарбонатов и фосфатов. Однократное применение петлевых диуретиков вызывает повышение экскреции мочевой кислоты, а регулярный прием снижает ее экскрецию.

ЛС этой группы могут в разной степени повышать почечный кровоток. Возможно, этот эффект опосредуется простаглинном, синтез которого диуретики увеличивают. Препараты не изменяют скорость клубочковой фильтрации. Фуросемид и другие петлевые диуретики выражено стимулируют образование ренина, а при снижении объема циркулирующей жидкости вызывают рефлекторную активацию симпатической нервной системы и стимулируют механизмы внутрипочечной барорецепции. Компенсаторное повышение синтеза альдостерона ограничивает дальнейшие потери электролитов и воды.

Повышение синтеза простагличина приводит к расширению венозного русла и снижению давления наполнения в левом желудочке. Этот эффект особенно выражен у фуросемида и проявляется при отеке легких еще до начала диуретического действия ЛС.

Высокие дозы петлевых диуретиков могут блокировать транспорт электролитов во многих тканях, но клиническое значение имеет нарушение электролитного состава эндолимфы внутреннего уха, что проявляется в ототоксичности.

Петливые диуретики достаточно полно всасываются из желудочно-кишечного тракта, хотя индивидуальные по-

казатели абсорбции могут варьировать в широких пределах. ЛС относительно быстро метаболизируются в печени. Из-за выраженного связывания с белками плазмы клубочковая фильтрация ЛС ограничена. Однако благодаря наличию механизма активного транспорта они в достаточном количестве секретируются в проксимальном отделе канальцев и в неизменном виде поступают к месту своего действия (табл. 9.2).

Место в терапии

Основной областью применения мощных диуретиков является лечение отечного синдрома, вызванного задержкой натрия (хроническая СН, хроническая почечная недостаточность — ХПН, нефротический синдром, отеки и асцит при циррозе печени). Мочегонное действие ЛС не зависит от сдвигов кислотно-основного состояния. ЛС сохраняют эффективность и в условиях почечной недостаточности, даже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 2 мл/мин. При ежедневном приеме мочегонный эффект мощных диуретиков ослабляется, что связано с компенсаторной активацией выработки ренина в ответ на снижение объема внеклеточной жидкости. Для сохранения диуретического эффекта ЛС рекомендуется применять в прерывистом режиме.

Эффект мощных диуретиков при отеке легких обусловлен быстрым расширением венозного русла и уменьшением объе-

ма внутрисосудистой жидкости, что приводит к снижению давления наполнения левого желудочка и повышению эффективности работы сердца.

Из-за выраженного, но короткого действия мощные диуретики не являются ЛС выбора для длительного лечения АГ. Однако их можно назначать для купирования гипертонического криза или больным с недостаточным гипотензивным эффектом других диуретиков.

Другие области применения

Мощный диуретический эффект этих средств используется для ускорения выведения экскретируемых почками ЛС в случае их передозировки. При острой почечной недостаточности (ОПН) применение петлевых диуретиков увеличивает диурез и способствует переходу олигурической формы ОПН в неолигурическую. Благодаря способности повышать экскрецию кальция петлевые диуретики можно использовать для лечения гиперкальциемии, при которой их вводят в сочетании с изотоническим раствором натрия хлорида для предотвращения излишних потерь жидкости и электролитов.

Побочные эффекты

Большая часть побочных эффектов петлевых диуретиков связана с нарушением электролитного и водного баланса. Истощение запасов натрия в организме и

Таблица 9.2. Некоторые фармакокинетические показатели петлевых диуретиков

ЛС	Относительная мощность	Абсорбция из ЖКТ, %	Период полувыведения из плазмы, ч	Экскреция почками в неизменном виде, %
Буметанид	40	59—89	0,3—1,5	65
Пиретанид	3	~ 80	0,6—1,5	50
Торсемид	3	79—91	0,8—6,0	30
Фуросемид	1	11—90	0,3—3,4	60
Этакриновая кислота	0,7	~ 100	0,5—1,0	65

уменьшение объема экстрацеллюлярной жидкости может сопровождаться **артериальной гипотонией, снижением скорости клубочковой фильтрации, сосудистым коллапсом, тромбоэмболическими осложнениями** и у больных с заболеваниями печени **печеночной энцефалопатией**. Гипокалиемия и гипомagnesемия могут осложниться развитием **аритмий**, особенно у больных, получающих сердечные гликозиды. Возможно развитие гипокальциемии, но она редко становится причиной судорог. Быстрое внутривенное введение мощных диуретиков чаще, чем прием их внутрь, может привести к развитию различных **нарушений слуха** и даже **глухоте**, которые в большинстве случаев, но не всегда, обратимы. Петлевые диуретики могут вызывать гиперурикемию и гипергликемию, которые редко сами по себе способны стимулировать развитие **подагры** и **сахарного диабета**. Длительный прием петлевых диуретиков вызывает повышение уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов и снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Среди других побочных эффектов встречаются **кожная сыпь, фоточувствительность, парестезии, тромбоцитопения, агранулоцитоз и желудочно-кишечные нарушения**.

Противопоказания и предостережения

Противопоказания к назначению петлевых диуретиков включают состояния, связанные с выраженной **гиповолемией** и **гипонатриемией, гиперчувствительность к сульфонидам** и **анурию**, не отвечающую на введение соответствующих доз диуретика.

Взаимодействия

Петлевые диуретики способны вступать в фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия со многими ЛС.

Они **усиливают действие** антикоагулянтов, гипотензивных средств, других диуретиков и недеполяризующих миорелаксантов; повышают риск развития побочных эффектов аминогликозидов, сердечных гликозидов, выводящих калий диуретиков и глюкокортикостероидов: повышают концентрацию пропранолола и лития в плазме крови; снижают эффекты пероральных гипогликемических средств.

Действие самих мощных диуретиков **может снижаться** при одновременном применении с индаметацином и другими нестероидными противовоспалительными средствами.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Указатель описаний ЛС

Гидрохлоротиазид	631
Индапамид	660
Акрипамид	586
Индапамид	662
Ионик	666
Клопамид	685
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Хлорталидон	819

Эта группа ЛС включает в себя сульфонамидные производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, метиклотиазид) и нетиазидные сульфонамиды (хлорталидон, клопамид, индапамид). Основным местом действия всех этих ЛС является начальный отдел дистального извитого канальца. Проксимальный отдел рассматривается как дополнительное место действия. Все диуретики этой группы оказывают умеренное мочегонное действие. Достаточная продолжительность диуретического эффекта позволяет назначать ЛС 1 р/сут.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики условно можно разделить на два поколения. Первое поколение включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид, бендрофлуометиазид, политиазид, и др.) и фталимидина (хлорталидон и др.), второе поколение — производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). Второе поколение тиазидоподобных диуретиков отличается от первого поколения тем, что они оказывают значительное натрий- и диуретическое действие при почечной недостаточности.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных отделах канальцев. Некоторые ЛС этой группы обладают слабой способностью подавлять карбоангидразу в проксимальном отделе канальцев и повышают экскрецию бикарбонатов и фосфатов. Повышение концентрации натрия в системе собирательных трубочек стимулирует его обмен на калий, что приводит к повышению потерь калия. Однократный прием ЛС повышает, а регулярный понижает экскрецию мочевой кислоты. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики вызывают слабую магнийурию, которая при длительном приеме диуретиков может иметь клиническое значение, особенно у пожилых больных. При регулярном приеме препаратов наблюдается снижение экскреции кальция.

Диуретики этой группы не изменяют почечный кровоток и только вариablyно снижают скорость клубочковой фильтрации в определенных условиях.

В отличие от тиазидных диуретиков первого поколения индапамид увеличивает скорость клубочковой

Таблица 9.3. Некоторые фармакокинетические показатели тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

ЛС	Абсорбция из ЖКТ, %	Период полувыведения, ч	Экскреция почками в неизмененном виде, %
Гидрохлоротиазид	65—75	2,5 ¹	>95
Индапамид	~100	10—22	~7
Хлорталидон	60—70	44	65

¹ В терминальной фазе выведения (через 10—12 ч после приема) $T_{1/2}$ 10 ч.

филтрации и оказывает антигипертензивное действие у больных АГ как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек.

Способность диуретиков снижать сосудистое сопротивление и вызывать гипотензивный эффект связана с основным салуретическим действием этих ЛС. Один из возможных механизмов уменьшения сосудистого сопротивления включает снижение концентрации натрия в клетках гладкой мускулатуры, что может опосредованно привести к снижению содержания внутриклеточного кальция. В результате гладкомышечные клетки становятся более устойчивыми к спазмирующим стимулам. Эффективная гипотензивная терапия диуретиками сопровождается небольшим снижением объема плазмы и повышением активности ренина.

Индапамид по основному механизму действия является периферическим вазодилататором. Предполагаются следующие механизмы его вазодилатирующего действия:

- блокада кальциевых каналов;
 - стимуляция синтеза простагландина I_2 (простациклина), простагландина E_2 , обладающих вазодилатирующими свойствами;
 - агонизм в отношении калиевых каналов.
- При назначении в высоких дозах индапамид способен оказывать диуретическое действие.

Фармакокинетика

ЛС обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь (табл. 9.3). Благодаря

достаточной липофильности и умеренно выраженной связи с белками плазмы тиазидные диуретики хорошо проникают во многие органы и ткани. Они секретируются в проксимальном отделе канальца с помощью механизмов активного транспорта, небольшая их часть фильтруется через почечные клубочки. Гидрохлоротиазид и хлорталидон мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизмененном виде. Индапамид подвергается в печени практически полной метаболизации и лишь небольшая часть активного ЛС экскретируется почками.

Место в терапии

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используют в качестве мочегонных средств для лечения отеков при хронической СН, нефротическом синдроме, ХПН, остром гломерулонефрите. Диуретический эффект ЛС начинается примерно через 1—2 ч, достигая максимума действия через 3—6 ч. Продолжительность действия тиазидных сульфонамидов и клопамиды составляет 6—15 ч, индапамида около 24 ч, а хлорталидона 24—72 ч. Все ЛС этой группы, за исключением индапамида, неэффективны при скорости клубочковой фильтрации менее 30—40 мл/мин.

Тиазидные диуретики широко применяют для длительного лечения АГ. С этой целью их назначают ежедневно длительно в малых дозах (не более 25 мг/сут гидрохлоротиазида или хлорталидона), так как показано, что более высокие дозы могут повышать риск внезапной смерти. Гипотензивный эффект ЛС в большинстве

случаев развивается после 2—4 нед регулярного приема. Гипотензивный эффект индапамида проявляется после нескольких дней лечения и постепенно нарастает, достигая максимума после 12 недель регулярного приема препарата. Гипотензивный эффект индапамида более выражен, чем у других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Выраженность его антигипертензивного действия зависит от тяжести АГ. У больных с мягкой и умеренной АГ монотерапия индапамидом позволяет получить хороший антигипертензивный эффект примерно у 70% больных. Высокая эффективность препарата сохраняется при его длительном применении более чем у 60% больных. Индапамид равномерно снижает АД в течение 24 часов и эффективно предотвращает подъем АД в ранние утренние часы. Он оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной, так и с нарушенной функцией почек. Наряду с антигипертензивным действием индапамид вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с АГ и обладает ренопротективными свойствами. У больных с диабетической нефропатией индапамид значительно уменьшает экскрецию альбуминов с мочой.

Другие области применения

Тиазидные диуретики иногда используют при гиперкальциемии и при остеопорозе для ограничения потерь кальция. Тиазидные диуретики применяют для уменьшения полиурии у больных несахарным диабетом, так как при этой патологии они повышают реабсорбцию воды в проксимальном отделе канальцев и значительно снижают общий объем образующейся мочи. Новая область применения индапамида — вторичная профилактика у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

Большая часть тяжелых побочных эффектов тиазидных и тиазидоподобных

диуретиков связаны с изменениями электролитного и водного баланса, которые вызывают ЛС. К этим побочным эффектам относятся:

Электролитные

- Истощение запасов внеклеточной жидкости.
- Артериальная гипотония.
- Гипокалиемия.
- Гипонатриемия.
- Гипохлоремия.
- Метаболический алкалоз.
- Гипомагниемия, гиперкальциемия.
- Гиперурикемия.

Нарушения ЦНС

- Головокружение.
- Головная боль.
- Слабость.
- Парестезии.

Желудочно-кишечные

- Анорексия.
- Тошнота.
- Рвота, колика.
- Диарея.
- Запоры.
- Холецистит.
- Панкреатит.

Сексуальные

- Импотенция.
- Снижение либидо.

Гематологические (дискразии крови)

- Тромбоцитопения агранулоцитоз.
- Тромбоцитопеническая пурпура.

Дерматологические

- Кожная сыпь.
- Фотосенсибилизация.

Прочие

- Гипергликемия.
- Повышение в крови уровня общего холестерина.
- Повышение уровня триглицеридов.
- Повышение уровня липопротеидов низкой плотности.

Одним из опасных побочных эффектов ЛС этой группы является гипокалиемия, которая носит зависимый от дозы характер в широком диапазоне доз. Считается, что длительное применение даже малых доз тиазидных диуретиков может привести к развитию такого побочного эффекта. В этой связи их не рекомендуется использовать вместе с антиаритмическими

ЛС группы хинидина из-за повышения их способности провоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии на фоне гипокалиемии.

Побочные действия на ЦНС, ЖКТ, а также сексуальные, гематологические и кожные нарушения достаточно редки. Диуретики этой группы могут снижать толерантность к глюкозе и выявлять латентно протекающий СД. Эти средства противопоказаны при гиперчувствительности к сульфаниламидным ЛС. Все тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны проникать через плаценту, но они не оказывают прямого повреждающего действия на плод. Тем не менее применение диуретиков этой группы нежелательно во время беременности из-за риска транзитного понижения объема

циркулирующей жидкости, что может вызвать плацентарную гипоперфузию.

Взаимодействия

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают эффект противоподагрических средств, препаратов сульфонилмочевины, инсулина. Они могут усиливать действие анестетиков, диазоксида, сердечных гликозидов, препаратов лития и петлевых диуретиков. Такие ЛС, как НПВС и холестирамин, снижают эффективность диуретической терапии, а амфотерицин В и кортикостероиды могут усилить гипокалиемический эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Ингибиторы карбоангидразы

Указатель описаний ЛС

Ацетазоламид	607
Диакарб	639

В настоящее время ЛС этой группы имеют ограниченное применение в качестве диуретических средств. В России используется один препарат — ацетазоламид, являющийся сульфаниламидным производным. Он оказывает слабое диуретическое действие, которое реализуется в основном на уровне эпителия проксимального отдела канальцев.

Механизм действия, фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики

Ацетазоламид ингибирует мембранную и цитоплазматическую формы фермента карбоангидразы, которая катализирует реакцию образования водородных ионов в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев. Водородные ионы, поступая в просвет канальца, обмениваются на ионы натрия, которые поступают из просвета канальцев внутрь эпителиальной клетки. В просвете канальца карбоангидраза катализирует диссоциацию гидрокарбоната на углекислый газ и гидроксильный ион. В результате ингибирования карбоангидразы снижается реабсорбция ионов натрия (из-за недостатка ионов водорода) и одновременно повышается выведение гидрокарбонатов (из-за блокады их диссоциации), сопровождающееся повышением pH мочи до 8 и развитием метаболического ацидоза.

Дополнительным местом действия ацетазоламида является система собирательных трубочек, где ЛС блокирует карбоангидразу, участвующую в секреции титруемых кислот и аммония, что также вносит свой вклад в повышение pH мочи. Снижение реабсорбции натрия уменьшает реабсорбцию воды, обратное всасывание которой в проксимальном отделе идет в соответствии с осмотическим градиентом концентраций. Повышение концентрации натрия, а также ионов хлора в ультрафильтрате, поступающем в дистальные отделы канальца, стимулирует компенсаторное усиление реабсорбции электролитов в этих отделах, поэтому общие потери натрия и хлора невелики. Повышенная концентрация ионов натрия в собирательных трубках вызывает усиление его обмена на ионы калия, что вторично приводит к значительным потерям калия с мочой. Ацетазоламид повышает экскрецию фосфатов, но мало влияет на экскрецию ионов кальция и магния. Диуретический эффект ингибиторов карбоангидразы носит самоограничивающийся характер: он снижается по мере нарастания метаболического ацидоза

во внеклеточной жидкости. Это происходит примерно после 4 дней регулярного приема ЛС. При прекращении приема ацетазоламида щелочные резервы восстанавливаются через 1—2 дня. Такая особенность действия ингибиторов карбоангидразы обуславливает необходимость прерывистого режима лечения этими ЛС.

Ингибиторы карбоангидразы повышают сопротивление афферентных артериол, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Фермент карбоангидраза имеется и в других тканях организма, но блокада ее действия имеет клиническое значение только (кроме почек) в тканях глаза и в ЦНС. Снижение образования гидрокарбоната приводит к уменьшению секреции жидкости в передней камере глаза и уменьшению внутриглазного давления. Эффективность ацетазоламида при эпилепсии частично обусловлена развитием метаболического ацидоза, а частично прямым противосудорожным действием.

Ацетазоламид практически полностью всасывается из ЖКТ. В плазме крови до 95% ЛС связывается с белком. Ацетазоламид не метаболизируется в организме и полностью экскретируется почками в неизменном виде. Его $T_{1/2}$ составляет 6—9 ч.

Место в терапии

Хотя ингибиторы карбоангидразы можно применять для лечения отека мозга при застойной СН, основными показаниями к их применению является открытоугольная глаукома, вторичная глаукома и предоперационное снижение внутриглазного давления при острой форме закрытоугольной глаукомы. При приеме внутрь действие ЛС начинается через 1—1,5 ч, достигает наибольшей выраженности через 2—4 ч и продолжается в течение 6—12 ч. Быстрое развитие толерантности ограничивает применение ацетазоламида

в качестве противосудорожного средства. Ацетазоламид может быть использован для коррекции метаболического алкалоза, вызванного другими диуретиками.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

Большая часть побочных эффектов ингибиторов карбоангидразы вызваны защелачиванием мочи и развитием метаболического ацидоза. Среди них: **усиление явлений энцефалопатии** у больных с циррозом печени (снижение выведения аммония), **камнеобразование и развитие почечной колики** вследствие преципитации фосфатов в щелочной моче, **усиление метаболического или дыхательного ацидоза** у больных с гиперхлоремическим ацидозом или тяжелой дыхательной недостаточностью. ЛС могут вызвать **гипокалиемию** и **гипонатриемию**. Тяжелые токсические реакции (подавление костномозгового кроветворения, поражение почек) развиваются редко. Возможно появление **кожной сыпи** как реакции на сульфаниламидную структуру ЛС. Высокие дозы ацетазоламида могут вызвать **парестезии и сонливость**, что объясняется ингибированием карбоангидразы в тканях ЦНС.

Основными **противопоказаниями** к назначению являются заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся ацидозом (уремия, декомпенсированный СД, тяжелая дыхательная недостаточность).

Взаимодействия

Ингибиторы карбоангидразы вступают во взаимодействие с препаратами лития, что приводит к снижению эффекта диуретиков.

Калийсберегающие диуретики

Указатель описаний ЛС

Амилорид**	
Спинолактон	
Верошпирон	622
Триамтерен	791

Триамтерен, амилорид и спинолактон традиционно объединяют в группу калийсберегающих диуретиков, так как они способны снижать экскрецию калия почками. Другими общими для них характеристиками являются способность действовать в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек и вызывать слабый диуретический эффект. Все они по своей структуре относятся к разным химическим соединениям.

Механизм действия и фармакологические эффекты

По механизму действия калийсберегающие диуретики можно разделить на 2 подгруппы: средства, блокирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек, и антагонисты альдостерона (блокаторы альдостероновых рецепторов).

Блокаторы натриевых каналов

Триамтерен и амилорид блокируют мембранные натриевые каналы эпителия, выстилающего конечную часть дистальных канальцев и собирательные трубочки. Они снижают трансмембранный потенциал, который является важной электродвижущей силой в переносе ионов калия, водорода, кальция и магния через мембраны клеток в просвет канальца. Таким образом, триамтерен и амилорид повышают концентрацию натрия в просвете канальцев и снижают потери калия. Однако диуретический эффект ЛС выражен довольно слабо, так как реабсорбционная способность собирательных трубочек ограничена и составляет примерно 2% всего профильтрованного объема солей. Длительный прием ЛС может привести к снижению экскреции мочевой кислоты.

Триамтерен и амилорид не оказывают клинически значимого действия на гемодинамику почек.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики ЛС в значительной мере различаются (табл. 9.4). Всасываемость триамтерена переменна. Он на 56% связывается с белками плазмы, относительно быстро метаболизируется ферментами печени, образуя активный метаболит 4-гидрокситриамтерен сульфат, который с помощью механизма активного транспорта секретируется в просвет проксимального отдела почечного канальца. Как пече-

Таблица 9.4. Некоторые фармакокинетические характеристики калийсберегающих диуретиков

ЛС	Относительная мощность	Всасывание из ЖКТ, %	Период полувыведения, ч
Амилорид	1,0	15—25	21
Триамтерен	0,1	30—70	4,2
Активный метаболит			3,2

ночная, так и почечная недостаточность снижают клиренс триамтерена или его активного метаболита и могут повышать их токсичность.

В отличие от триамтерена, амилорид слабо связывается с белками плазмы, не метаболизируется в организме и экскретируется в проксимальном отделе канальцев почек в неизмененном виде.

Место в терапии

Из-за слабого диуретического действия триамтерен и амилорид практически не применяют как самостоятельные средства для лечения отеочного синдрома и АГ. Основной целью их применения является усиление диуретического действия других салуретиков и компенсация гипокалиемии, которую те вызывают.

Другие области применения

Триамтерен и амилорид дают хороший эффект при псевдогиперальдостеронизме (синдром Лиддля), проявляющемся гипокалиемическим алкалозом и АГ на фоне низкого уровня альдостерона в крови.

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

Наиболее опасным побочным эффектом блокаторов натриевых каналов является **гиперкалиемия**, поэтому ЛС противопоказаны при наличии этого состояния, а также в ситуациях повышенного риска ее развития (почечная недостаточность, прием других калийсберегающих, в частности ингибиторов АПФ, или ЛС, содержащих калий). У больных циррозом печени триамтерен может повысить вероятность развития **мегалобластного типа кроветворения**, так как он является слабым антагонистом фолиевой кислоты. В редких случаях триамтерен может снижать толерантность к глюкозе, вызывать **фотосенсибилизацию** и **мочекаменную болезнь** (ЛС плохо растворим и может давать осадок в моче). Наиболее частыми побочными эффектами амилорида являются **тошнота, рвота, запоры, головная боль**. Триамтерен чаще вызывает тошноту, рвоту, **головокружение, судороги икроножных мышц**. Оба ЛС в редких случаях могут быть причиной **дискразий крови**.

Антагонисты альдостероновых рецепторов

Указатель описаний ЛС

Канренон*

Спинолактон

Верошпирон 622

К этой группе ЛС относятся спинолактон и его активный метаболит канренон.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Оба вещества, имея стероидную структуру, конкурентно по отношению к альдостерону связываются с рецепторами альдостерона, блокируя таким образом биологические эффекты последнего. Действие самого альдостерона развивается в ядре клетки и заключается в регуляции синтеза специфических белков. Эти белки активируют различные звенья механизма переноса натрия из просвета канальцев в интерстициальное пространство, повышая трансмембранный потенциал, который, в свою очередь, является электродвижущей силой для переноса ионов калия и водорода из клеток в просвет канальцев.

Аналогично блокаторам натриевых каналов спинолактон повышает экскрецию натрия и хлора и снижает экскрецию калия, водорода, кальция и магния. Выраженность клинического эффекта спинолактона зависит от уровня эндогенного альдостерона. При нормальном уровне альдостерона в крови препарат неэффективен. Мочегонное действие проявляется через 3—5 дней после начала приема и сохраняется в течение 2—3 дней после окончания приема.

Помимо почечных канальцев и надпочечников, альдостероновые рецепторы обнаружены в головном мозге, сердце и стенке артерий. Предполагают, что повышенные концентрации альдостерона в плазме крови является одной из причин развития диффузного интерстициального фиброза миокарда и его гипертрофии, а также утолщения средней оболочки артерий и периваскулярного фиброза у больных с хронической СН. Блокада альдостероновых рецепторов сердца и коронарных артерий способна уменьшить неблагоприятные эффекты гиперальдостеронемии.

Спинолактон может тормозить активность альдостеронсинтетазы и таким образом уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность 5 α -редуктазы, в результате чего уменьшается образование α -изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его β -изомер.

Спинолактон блокирует не только альдостероновые рецепторы, к которым он проявляет выраженное

сродство, но и рецепторы к андрогенам. ЛС оказывает слабое неспецифическое антиандрогенное действие и в ряде случаев может быть использован для лечения гирсутизма, вызванного избытком андрогенов.

Спиринолактон не оказывает клинически значимого влияния на почечную гемодинамику.

Фармакокинетика

Спиринолактон медленно всасывается из ЖКТ и уже при первом прохождении через печень подвергается выраженной биотрансформации. При этом образуется несколько метаболитов, два из которых проявляют ту же фармакологическую активность, что и спинолактон. Связь спинолактона с белками плазмы превышает 90%. ЛС имеет короткий период полувыведения (1,6 ч), однако период полувыведения его активного метаболита канренона достигает 10—16 ч, что удлиняет биологический эффект спинолактона.

Место в терапии

До недавнего времени спинолактон, как и другие калийсберегающие диуретики, часто назначали при хронической СН в сочетании с другими салуретиками для усиления их эффекта и уменьшения потери калия. Результаты недавно проведенных исследований показали, что блокада эффектов альдостерона вызывает не только повышение диуреза, но оказывает тормозящее влияние на развитие хронической СН. Спиринолактон предотвращает структурные изменения в сердечно-сосудистой системе, которые развиваются как следствие длительно существующего гиперальдостеронизма. Повышение уровня альдостерона в крови связано как с усилением его секреции в результате гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, так и с ослаблением его биотрансформации в печени, что приводит к удлинению времени циркуляции альдостерона в крови в 2—3 раза. В этих услови-

ях применение только ингибиторов АПФ является недостаточным для снижения уровня гиперальдостеронемии, что вызывает необходимость в дополнительном введении блокаторов альдостероновых рецепторов. Проведенные исследования подтвердили клиническую значимость применения спинолактона в условиях гиперальдостеронемии. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RALES Mortality Trial (1999 г.) было показано, что применение спинолактона больными с тяжелой хронической СН, получавшими стандартную терапию ингибиторами АПФ, петлевыми диуретиками и сердечными гликозидами, позволило значительно повысить выживаемость этих больных. Так, смертность от всех причин в группе больных, получавших спинолактон, была на 30% ниже, чем больных, получавших плацебо. Смертность от сердечно-сосудистых причин снизилась на 40%. Число госпитализаций уменьшилось примерно на 17%, а число госпитализаций в связи с декомпенсацией СН — примерно на 35%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спинолактона уменьшилось примерно на 32%.

Место спинолактона в лечении больных с легкой и умеренной степенью СН еще не определено, поэтому применение препарата у таких больных пока не рекомендуется.

Как самостоятельный диуретик он может быть полезен у больных с клинически значимой гиперурикемией, гипокалиемией и при снижении толерантности к глюкозе. Спиринолактон особенно показан для лечения первичного (аденома или двусторонняя гиперплазия надпочечников) и других форм вторичного гиперальдостеронизма (цирроз печени, нефротический синдром).

Побочные эффекты, противопоказания и предостережения

Как и другие калийсберегающие ЛС, спинолактон может вызывать **гиперкалие-**

мию. Поэтому он противопоказан больным с гиперкалиемией и высоким с высоким риском ее развития (заболевания или прием других ЛС, способных повысить уровень калия в плазме). Спиронолактон может вызывать **метаболический ацидоз** у больных циррозом печени. Кроме того, возможно развитие **тошноты, рвоты, диареи, гастрита, пептической язвы, головокружения, головной боли.** В редких случаях могут отмечаться **сонливость, атаксия, кожная сыпь, дискразии крови.** При длительном применении описаны случаи **гинекомастии, нарушения эрекции у мужчин, нарушение менструального цикла и изменение голоса у женщин.** Спиронолактон противопоказан также при состояниях, сопровождающихся гиперкальциемией, гипонатриемией, при ОПН, тяжелых формах ХПН.

Взаимодействия

Спиронолактон может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови и уве-

личивать риск развития его побочных эффектов, включая аритмии. Сочетанное применение ЛС с ингибиторами АПФ, индометацином и другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии (особенно на фоне почечной недостаточности). НПВС, снижая клубочковую фильтрацию и диурез, ослабляют мочегонное действие спиронолактона.

Литература

1. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.* М., 2002; 756—74.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности.* М., 2002; 142—7.
3. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Hardman J.G., Limbird L.E., editors. 9th ed. 1995; 685—711.
4. The ABCs of antihypertensive therapy. Messerly F.H., editor. 2^d ed. 2000; 57—65.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хроническая ишемическая болезнь сердца

Нестабильная стенокардия

Инфаркт миокарда

Атеросклероз. Нарушения липидного обмена

**Артериальная гипертония. Гипертоническая
болезнь**

**Вторичная (симптоматическая) артериальная
гипертония**

Метаболический синдром

Легочная гипертензия

Нарушения ритма сердца

**Тромбоэмболические осложнения у больных
с фибрилляцией предсердий**

Сердечная недостаточность

Кардиомиопатии

Миокардиты

Болезни перикарда

Инфекционные эндокардиты

**Острая ревматическая лихорадка
и ревматическая болезнь сердца**

Системные васкулиты

**Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия
легочной артерии**

**Хроническая венозная недостаточность
нижних конечностей**

Глава 19. Хроническая ишемическая болезнь сердца

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680
Клопидогрел	

β-блокаторы

Атенолол	599
Бетаксоллол	611
Бетак	610
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Карведилол	678
Акридилол	584
Метопролол	706
Метокард	704
Надоллол	716
Небиволол	720
Небилет	722
Оксспренолол**	
Пиндолол	749
Пропранолол	762
Талинолол	782

Антагонисты кальция

Амлодипин	593
Омелар Кардио	744
Нормодипин	739
Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638
Исрадипин	
Нифедипин	734
Нифекард ХЛ	737
ОСМО-Адалат	744
Фелодипин	799

Нитраты

Изосорбида динитрат	656
Изосорбида монокитрат	658
Нитроглицерин	730
Нитрокор спрей	733
Тринитролонг	793

Нитратоподобные ЛС

Молсидомин	711

Цитопротекторы

Триметазидин	792
Предуктал МВ	755
Триметилгидразиния пропионат	
Милдронат	708

Общие принципы лечения	235
Антиангинальная (антиишемическая) терапия	235
Антитромботическая терапия	243
Антиатеросклеротическая терапия	243

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления с коронарным кровотоком.

Выделяют следующие формы течения ИБС:

- стабильная стенокардия;
- безболевого ишемия миокарда;
- вариантная стенокардия (Принцметала);
- стенокардия, обусловленная дисфункцией или спазмом микрососудов;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда (ИМ);
- сердечная недостаточность (СН);
- нарушения ритма сердца;
- внезапная смерть.

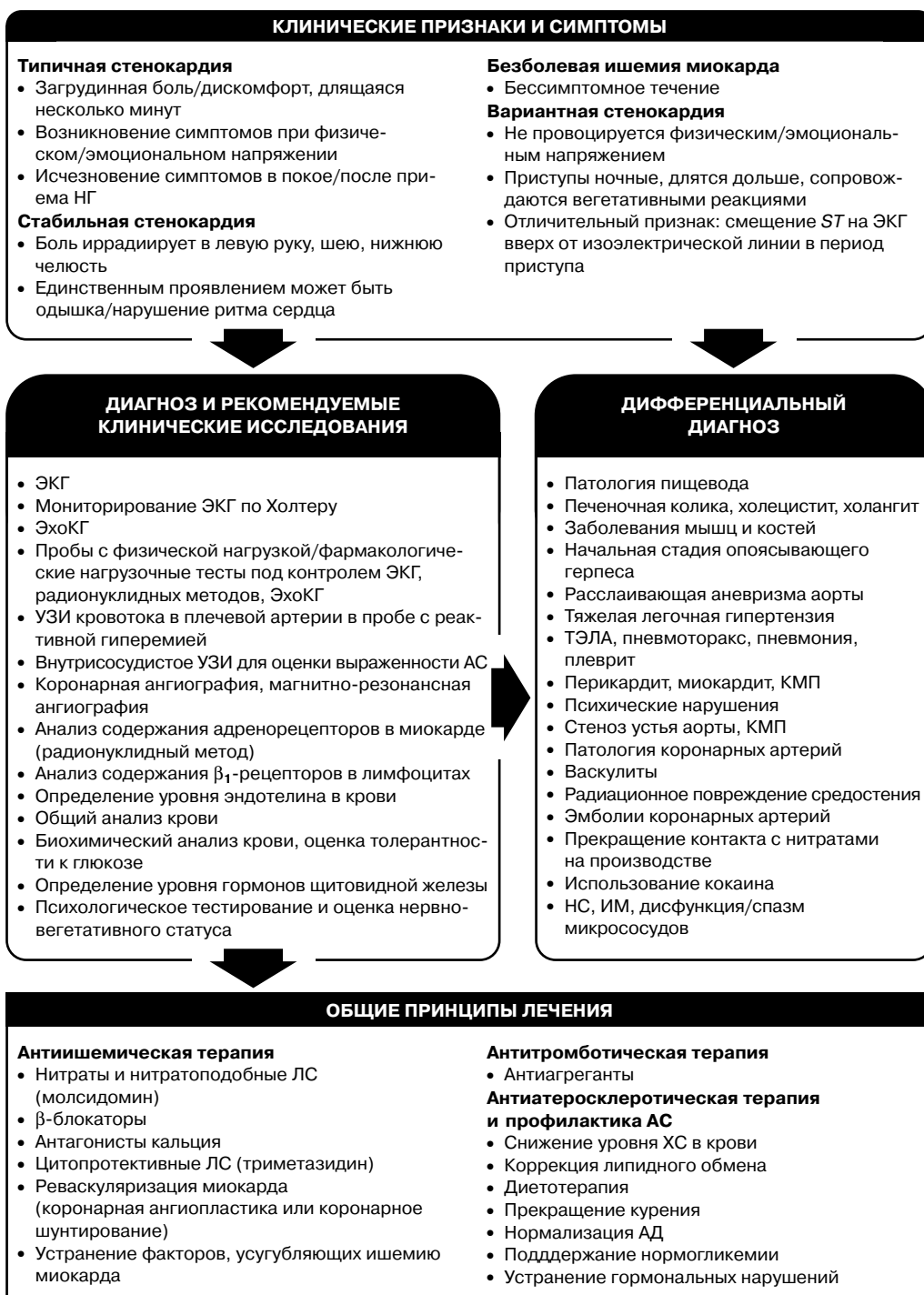
В данной главе речь пойдет преимущественно о стабильной и вариантной стенокардии, а также безболевого ишемия миокарда. Другие формы течения ИБС описаны в главах «Нестабильная стенокардия», «Инфаркт миокарда» и «Нарушения ритма сердца».

Эпидемиология

ИБС — крупнейшая проблема здравоохранения, ведущая причина смертности. Ежегодно число вновь заболевших исчисляется сотнями тысяч. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом. Наиболее часто ИБС возникает у мужчин среднего и пожилого возраста и женщин в постменопаузе. Стабильная стенокардия является начальным проявлением ИБС примерно в половине случаев, примерно у 50% больных с острым ИМ в анамнезе имеется стенокардия.

Классификация

Согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества выделяют четыре функциональных класса (ФК) стабильной стенокардии:

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ хроническая ишемическая болезнь сердца

- **I ФК.** Приступы стенокардии редки и возникают при очень больших физических или психоэмоциональных нагрузках.
- **II ФК.** Легкое ограничение обычной, привычной для человека физической активности; приступы стенокардии появляются при обычных физических нагрузках (ходьба в обычном темпе, медленный подъем по лестнице, выход на холод).
- **III ФК.** Выраженное ограничение обычной, привычной для человека физической активности; боль появляется при ходьбе на небольшие расстояния (200—400 м), при подъеме по лестнице на первый этаж.
- **IV ФК.** Любая физическая активность вызывает стенокардию, приступы могут возникать даже в состоянии покоя.

Этиология и патогенез

Причины несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления с коронарным кровотоком включают:

- морфологические изменения стенок коронарных сосудов вследствие атеросклероза (у подавляющего большинства больных) или воспалительного процесса различного происхождения (инфекционного, аллергического, токсического);
- недостаточность коллатеральных связей и их компенсаторных возможностей у пациентов с гемодинамически значимым сужением коронарных артерий;
- нейрогуморальные нарушения (повышение активности симпатико-адреналовой системы, содержания эндотелина-1, уменьшение содержания оксида азота, нарушение функции рецепторного аппарата сердца);
- значительное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) независимо от причины;
- нарушение микроциркуляции в миокарде, обычно за счет повышения агрегации тромбоцитов, изменения коагулирующих свойств крови;

- недостаточное поступление кислорода в миокард вследствие анемии и нарушения функции гемоглобина;
- метаболические нарушения в миокарде, приводящие к повышенному потреблению кислорода;
- генетические факторы (аномалии развития коронарных сосудов, их рецепции, генетически обусловленные нарушения активности ферментов, участвующих в регуляции метаболизма миокарда и коронарного кровообращения).

Клинические признаки и симптомы

Стабильная стенокардия характеризуется относительным постоянством клинической картины заболевания с определенной частотой и выраженностью приступов и условиями их возникновения (уровень физического и психоэмоционального напряжения, холод, прием пищи и т.д.). В типичном случае возникает давящая загрудинная боль, иногда иррадиирующая в левую руку, шею, нижнюю челюсть. В отдельных случаях единственным проявлением ишемии миокарда является одышка или нарушение ритма сердца.

Безболевая ишемия миокарда протекает бессимптомно и выявляется чаще всего случайно, при мониторинговании ЭКГ или нагрузочных пробах, редко — при обычном электрокардиографическом исследовании. Она может быть единственным проявлением заболевания или обнаруживаться у больных с клиническими проявлениями ишемии миокарда и лиц, перенесших ИМ.

Вариантная стенокардия (описана М. Prinzmetal в 1959 г.), как правило, не провоцируется физическим или психоэмоциональным напряжением. Боль носит обычный для стенокардии характер и купируется нитроглицерином (НГ), однако приступы характеризуются большей продолжительностью. Они часто сопровождаются вегетативными реакциями — потливостью, слабостью, тошнотой, колебаниями артериального давления и обыч-

но возникают ночью. Отличительный признак этой формы ИБС — смещение сегментов *ST* на ЭКГ вверх от изоэлектрической линии в период приступа (при других формах стенокардии они смещаются вниз). Такая форма ИБС опасна развитием предсердно-желудочковой блокады, фибрилляции желудочков и наступлением внезапной смерти.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза, помимо оценки клинической картины заболевания, важны результаты инструментальных и лабораторных исследований, позволяющие получать данные о состоянии коронарного кровообращения, механизмах его нарушения и компенсаторных возможностях.

Инструментальные и лабораторные исследования

- ЭКГ;
- мониторингирование ЭКГ по Холтеру;
- пробы с физической нагрузкой (велозргометрия, тредмил) или фармакологические нагрузочные тесты (с использованием добутамина, дипиридамола) под контролем ЭКГ, радионуклидных методов, эхокардиографии (ЭхоКГ);
- ЭхоКГ для оценки сократительной функции миокарда, выявления и оценки выраженности его гипертрофии, оценки состояния клапанного аппарата сердца;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) кровотока в плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией для оценки функции эндотелия;
- внутрисосудистое УЗИ для оценки выраженности атеросклероза;
- коронарная ангиография, магнитно-резонансная ангиография для оценки локализации и степени морфологических изменений в коронарных сосудах;
- анализ содержания адrenoрецепторов в миокарде (радионуклидный метод);
- анализ содержания β_1 -рецепторов в лимфоцитах;

- определение уровня эндотелина в крови;
- общий анализ крови (уровень гемоглобина, гематокрита, содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов);
- биохимический анализ крови: оценка функции почек, печени, содержания белка, уровня гомоцистеина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- триглицеридов, глюкозы натощак, оценка толерантности к глюкозе);
- в отдельных случаях определение уровня гормонов щитовидной железы.

Для оценки степени нарушений коронарного кровотока и резервов его компенсации последовательно проводят ряд исследований (рис. 19.1).

Для выявления роли функциональных факторов в возникновении и течении ИБС проводят **психологическое тестирование и оценку нервно-вегетативного статуса**.

Для этого используют:

- опросник МИЛ, который характеризует особенности личности и ее психическое состояние;
- шкалу самооценки Ч. Спилберга и Ю.Л. Ханина — способ самооценки уровня тревожности;
- тест Бэка — шкала самооценки депрессивных и близких к депрессии состояний;
- анализ вариабельности ритма сердца — способ оценки активности вегетативной нервной системы.

Дифференциальный диагноз

Типичная стенокардия характеризуется сочетанием трех признаков:

- характерная загрудинная боль (или дискомфорт), длящаяся несколько минут;
- возникновение симптомов при физическом или эмоциональном напряжении;
- исчезновение симптомов в покое или после приема НГ (от 30 секунд до нескольких минут).

Наличие только двух из указанных признаков говорит о возможной стенокардии (ее атипичных проявлениях).

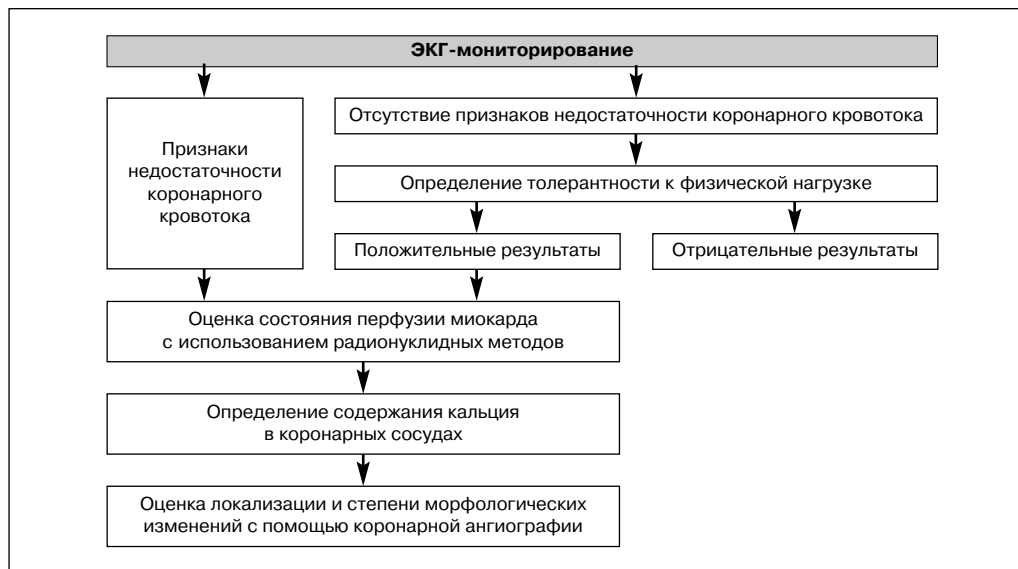


Рис. 19.1. Исследования для оценки степени нарушений коронарного кровотока и резервов его компенсации

Если имеется только один признак, следует искать внесердечную причину появления симптомов:

- эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики и спазм пищевода;
- печеночную колику, холецистит, холангит;
- заболевания мышц и костей;
- начальную стадию опоясывающего герпеса;
- расслаивающую аневризму аорты;
- тяжелую легочную гипертонию;
- тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс, пневмонию, плеврит;
- перикардит, миокардит;
- психические нарушения.

В целом для стенокардии нехарактерны:

- острая, прокалывающая боль;
- боль, меняющаяся при дыхании, смене положения тела;
- боль, сохраняющаяся несколько часов;
- боль, локализуемая выше нижней челюсти, ниже эпигастральной области;

- боль с локализацией на небольшом участке в левой половине грудной клетки.

Ишемия миокарда может возникать в отсутствие ИБС при стенозе устья аорты, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях. Однако наличие этих заболеваний не исключает сопутствующее атеросклеротическое сужение коронарных артерий.

Другие причины возникновения ишемии миокарда, не связанные с наличием ИБС:

- врожденные аномалии коронарных артерий;
- мышечные мостики над коронарными артериями;
- спонтанное расслоение коронарных артерий;
- васкулиты;
- радиационное повреждение средостения;
- эмболии коронарных артерий (при инфекционном эндокардите, протезах клапанов сердца, кальцификации аортального клапана, тромбах в левом желудочке, опухолях сердца);

- прекращение контакта с нитратами на производстве;
- использование кокаина.

Стабильные проявления ИБС необходимо отличать от нестабильной стенокардии (НС), развивающегося ИМ.

Отсутствие признаков выраженного сужения эпикардиальных коронарных артерий при коронарной ангиографии не исключает наличия преходящего спазма сосудов, а также дисфункции или спазма микрососудов. В этих случаях наличие преходящей ишемии миокарда должно быть подтверждено объективными методами исследования.

- предупреждение тромбозомболических осложнений;
- профилактику прогрессирования атеросклероза, максимально возможное устранение факторов риска:
 - нормализация массы тела;
 - прекращение курения;
 - нормализация АД;
 - устранение нарушений липидного обмена;
 - поддержание нормогликемии;
 - устранение гормональных нарушений (например, при кардиологическом синдроме X).

Общие принципы лечения

При выборе терапии учитывают:

- результаты оценки ведущего и дополнительных механизмов возникновения ИБС у конкретного больного с учетом:
 - морфологического фактора (состояния коронарного русла);
 - функционального фактора (характера нервно-вегетативной и гуморальной регуляции, наличия и выраженности дисфункции эндотелия);
 - состояния коагулирующей системы крови и микроциркуляции в миокарде;
- результаты оценки степени нарушений коронарного кровотока и резервов его компенсации;
- клиническую картину заболевания;
- осложнения основного патологического процесса и наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония — АГ, нарушения ритма сердца, ХСН, сахарный диабет, метаболический синдром и др.).

В зависимости от степени и характера морфологических изменений в коронарных сосудах лечение ИБС может быть консервативным и оперативным (инвазивные вмешательства).

Консервативная терапия направлена на:

- устранение ишемии миокарда (за счет снижения потребности в кислороде, увеличения его доставки);

Антиангинальная (антиишемическая) терапия

Устранение ишемии миокарда показано при всех формах течения ИБС. Для этого применяют:

- нитраты и нитратоподобные ЛС (молсидомин);
- β -блокаторы;
- антагонисты кальция;
- цитопротективные ЛС (триметазидин);
- реваскуляризацию миокарда.

Необходимо также выявить и по возможности устранить различные факторы, способствующие появлению или усугублению ишемии миокарда (гипертермия, гипертиреоз, АГ, тахикардия, анемия, гипоксемия, лейкопения, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия, использование симпатомиметиков).

Нитраты и нитратоподобные ЛС

Для лечения ИБС традиционно широко применяют **нитраты**, дающие несомненный клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда. К достоинствам нитратов относится разнообразие лекарственных форм. Это позволяет пациентам с разной тяжестью заболевания использовать их как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии. Однако существует целый ряд особенностей, которые необходимо учитывать при терапии нитратами:

- применение в начале лечения в качестве монотерапии;
- индивидуальный подход к выбору ЛС с учетом переносимости и эффективности;
- подбор оптимальной дозы каждому конкретному больному;
- при недостаточной эффективности оптимальной дозы нитрата необходим переход на комбинированную терапию.

Оценку эффективности лечения следует проводить не только с учетом субъективных показателей, но и данных объективных методов исследования (пробы с физической нагрузкой, мониторинговые ЭКГ).

Молсидомин близок к нитратам по механизму антиангинального действия и не превосходит их по эффективности. Обычно его назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой), при плохой переносимости (сильная головная боль) нитратов или толерантности к ним. Молсидомин хорошо сочетается с другими антиангинальными ЛС, в первую очередь с ББ.

Купирование приступа стенокардии. Нитраты и нитратоподобные ЛС являются единственной группой ЛС, показанных для купирования приступа стенокардии.

С этой целью обычно применяют НГ короткого действия в сублингвальных и аэрозольных лекарственных формах:

*Нитроглицерин сублингвально
0,3—0,6 мг (1 табл.) или 1—2 капли
1% спиртового р-ра (также можно
рассасывать во рту, капнув на кубик сахара) или внутрь 1 капсула
(содержит 0,5 или 1 мг 1% масляного
р-ра) или ингаляционно 0,2 мг
(два нажатия клапана).*

Эффект наступает через 1,5—2 мин после приема таблетки НГ или его ингаляции и достигает максимума через 5—7 мин. При этом происходят выраженные изменения периферического сопротивления сосудов за счет расширения вен и артерий, снижаются ударный объем сердца, систолическое АД, укорачивается период изгнания, сокращается объем желудочков сердца, увеличивается коронарный кровоток и количество

функционирующих коллатералей, что в конечном итоге должно обеспечить восстановление необходимого коронарного кровотока и исчезновение очага ишемии. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25—30 мин — времени, достаточного для восстановления равновесия между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением с коронарным кровотоком. Если организм за 15—20 мин не может компенсировать несоответствие этих показателей, возникает угроза развития ИМ.

НГ применяют также в так называемых буккальных лекарственных формах:

Нитроглицерин, прикрепить к слизистой оболочке рта полимерную пленку, 1 или 2 мг.

При наклеивании пленки с НГ на слизистую оболочку рта эффект наступает через 2 мин и продолжается 3—4 ч.

НГ используют также в составе капель Вотчала, которые представляют смесь 1% раствора НГ и 3% спиртового раствора ментола в пропорции 1:9. Ментол должен предупредить возможные неприятные цереброваскулярные реакции на НГ в виде чувства «распирания» головы, головной боли, жара. Применяют и капли, предложенные Б.Е. Вотчалом, включающие 1% раствор НГ в настойке ландыша и валерианы:

Капли Вотчала 15—20 капель на прием.

Каждый больной ИБС должен постоянно иметь при себе НГ быстрого действия. Рекомендуется принять его немедленно, если приступ стенокардии не купируется при исключении провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, холод). Ни в коем случае нельзя ожидать самостоятельного прекращения приступа стенокардии. В отсутствие эффекта прием НГ можно повторить через 5 мин, но не более трех раз подряд. При сохранении боли необходимо срочно вызвать «скорую помощь».

Для купирования приступа стенокардии можно также использовать **изосорбида динитрат** для ингаляционного введения:

Изосорбида динитрат ингаляционно
1,25 мг (два нажатия клапана).

Его эффект развивается медленнее (начало — через 2—3 мин, максимум — через 10 мин), но он не вызывает феномена «обкрадывания», меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме изосорбида динитрата эффект может сохраняться в течение 1 ч:

Изосорбида динитрат сублингвально
2,5 мг или 5,0 мг.

Альтернативным ЛС является **молсидомин** (начало эффекта через 2—10 мин, продолжительность до 5 ч):

Молсидомин сублингвально 2 мг.

Вместе с тем в острых случаях, когда необходим быстрый эффект, предпочтительней использование таблеток НГ, так как изосорбида динитрат и особенно молсидомин начинают действовать медленнее.

Предупреждение приступа стенокардии. Необходимо длительное поддержание в крови достаточной концентрации ЛС. Для этого применяют лекарственные формы НГ пролонгированного действия в микрокапсулах, изосорбида динитрат или изосорбида моонитрат, которые являются препаратами выбора:

Нитроглицерин внутрь 2,5—2,6 мг,
3—4 табл. 4—6 р/сут; 5,4—6,5 мг,
2—3 табл. 3—4 р/сут **или**

Изосорбида динитрат внутрь 5—40 мг
4 р/сут **или**

Изосорбида динитрат пролонгированного действия внутрь 20—120 мг
2—3 р/сут **или**

Изосорбида моонитрат внутрь
10—40 мг 2 р/сут **или**

Изосорбида моонитрат пролонгированного действия внутрь
40—240 мг 1 р/сут.

При назначении ЛС необходимо учитывать время начала их антиангинального действия и его продолжительность для того, чтобы обеспечить защиту больного в периоды наибольшей физической и психоэмоциональной нагрузки. Дозу подбирают индивидуально, для НГ пролонгированного действия она обычно составля-

ет 3—4 таблетки формы «мите» или 2—3 таблетки формы «форте». В связи с быстрым развитием толерантности к антиангинальному эффекту изосорбида моонитрат пролонгированного действия рекомендуется принимать 2 р/сут с перерывом 7 ч.

Альтернативным ЛС является **молсидомин**:

Молсидомин 2 мг 3 р/сут **или**

Молсидомин пролонгированного действия 4 мг 2 р/сут; 8 мг 1 р/сут.

Применение трансдермальных и буккальных лекарственных форм нитратов для профилактики приступа стенокардии позволяет предупредить метаболизм активного вещества при первом прохождении через печень (до поступления в системный кровоток). Кроме того, они обеспечивают длительное действие за счет постепенного всасывания ЛС с кожи или слизистой оболочки рта.

Нитроглицерин, пленку прикрепить к слизистой оболочке рта,
1 или 2 мг, 4 р/сут **или**

Изосорбида динитрат, пленку прикрепить к слизистой оболочке рта,
20 мг, 4 р/сут или 40 мг 3 р/сут.

Наибольшее удобство и эффективное всасывание активного вещества из трансдермальных форм нитратов в виде мазей, пластырей и дисков обеспечивается при их размещении на левой половине грудной клетки:

Нитроглицерин 2% мазь, нанести 0,5—5 см на кожу левой половины грудной клетки, предплечья, внутренней поверхности левой руки
3—4 р/сут **или**

Нитроглицерин, пластырь/диск 10, 20 или 50 мг, прикрепить к коже, заменить через 18, 24 или 32 ч.

Начало лечебного эффекта мази с НГ наступает в среднем через 30—40 мин и продолжается 3—6 ч. Следует учитывать значительные индивидуальные различия в эффективности и переносимости препарата, зависящие от особенностей и состояния кожного покрова, кровообращения в нем и подкожном слое, а также от температуры окружающей среды. Антиангинальный эффект нитратов в фор-

ме дисков и пластырей наступает в среднем через 30 мин после аппликации и продолжается в течение 18, 24 и 32 ч (в двух последних случаях может достаточно быстро возникнуть толерантность).

Лекарственные формы для внутривенного введения (инфузии) следует использовать только в период обострения заболевания.

■ См. гл. 20. «Нестабильная стенокардия»; гл. 21. «Инфаркт миокарда».

Возможно развитие **толерантности** (ослабление чувствительности) к **нитратам**, особенно при длительном применении ЛС пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Разновидностью толерантности является **тахифилаксия** — быстрое привыкание, возникающее после приема одной или нескольких доз ЛС. Развитие толерантности связывают с уменьшением активности циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечном слое сосудов и снижением метаболизма органических нитратов, с истощением запасов сульфгидрильных групп, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к задержке жидкости, а также с повышенной выработкой свободных радикалов, разрушающих оксид азота.

Толерантность носит индивидуальный характер и развивается не у всех больных. Она может проявляться либо в уменьшении антиишемического эффекта, либо в его полном исчезновении.

Для профилактики толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуют:

- увеличение их дозы;
- отмену ЛС на 3—5 сут;
- прерывистый прием в течение суток — схеме приема, обеспечивающую 8—12-часовые периоды, свободные от нитратов (с практической точки зрения наиболее эффективно);
- прием нитратов короткого действия только по необходимости перед предстоящей нагрузкой;
- прием ЛС средней продолжительности действия — 2 р/сут, пролонгированного действия — 1 р/сут;
- альтернативную терапию молсидоминном.

β-блокаторы

В отличие от нитратов данные ЛС применяют только для профилактики приступа стенокардии. В настоящее время ББ — основное средство в схеме лечения больных ИБС. В большинстве методических рекомендаций предлагают начинать терапию именно с них. Это связано с тем, что ББ не только устраняют симптомы заболевания и улучшают качество жизни больного, но способны улучшить прогноз (в частности, уменьшить частоту внезапной сердечной смерти после перенесенного ИМ).

Рекомендуется назначать ББ в следующих случаях:

- когда возникновение ишемии миокарда связано не только с физическими нагрузками, но и со стрессовыми ситуациями, психоэмоциональным напряжением и температурным (холодовым) фактором;
- при сопутствующей тахикардии, повышении АД, нарушениях ритма сердца;
- при стенокардии у больных, перенесших ИМ (опыт применения ББ в этих случаях показал снижение частоты внезапной сердечной смерти);
- при безболевой ишемии миокарда;
- при неэффективности или недостаточной эффективности нитратов (в том числе при кардиологическом синдроме X).

Эффективность лечения ББ во многом зависит от искусства врача, которое определяется не только хорошим знанием ЛС, но и способностью оценить индивидуальные особенности больного, включая сопутствующие заболевания.

Важное значение имеет правильный подбор дозы. Сложность подбора дозы связана с индивидуальными вариациями метаболизма ББ, который зависит от функционального состояния печени, почек и некоторых других систем. Это определяет особенности фармакокинетики ЛС у конкретного пациента и, соответственно, его эффективность.

При лечении ББ следует учитывать пик и продолжительность действия того или иного ЛС. В одних случаях достаточно приема препарата 1 р/сут, в других

случаях препарат следует принимать 3—4 р/сут.

Наиболее рационально начинать лечение с минимальной дозы, при необходимости постепенно ее повышая. Для профилактики побочных эффектов следует применять минимальную дозу, оказывающую адекватное терапевтическое действие.

При применении ББ максимальное увеличение коронарного кровотока из-за увеличения времени диастолической перфузии возникает при ЧСС 50—60/мин. У больных с тяжелой стенокардией при хорошей переносимости лечения возможно поддержание ЧСС менее 50/мин. В случае если ББ являются единственным эффективным средством лечения ИБС, а нарастающая брадикардия ставит под угрозу жизнь больного, следует имплантировать искусственный водитель ритма.

Некардиоселективные ББ противопоказаны при тяжелых обструктивных заболеваниях легких. Требуется особая осторожность в случае их использования при тяжелых нарушениях периферического кровообращения и сахарном диабете. Назначение таких ББ нежелательно при язвенной болезни или спастическом колите.

Применение ББ ограничено при брадикардии и тяжелой ХСН, поскольку они могут снижать ЧСС и сократительную способность миокарда.

В условиях длительной терапии необходимо контролировать ЧСС, поддерживая ее на одном уровне, регулярно оценивать состояние АВ-проводимости (продолжительность интервала $P-Q$ на ЭКГ), наличие и выраженность СН, побочных действий и на основании этих данных корректировать дозы ЛС.

После успешного подбора эффективной дозы препарата перед врачом встает задача сохранить возможность длительного приема ББ, обеспечивающего больному хорошее качество жизни и подчас ее сохранение. Следует учитывать, что побочные эффекты, которые осложняют течение болезни и ухудшают состояние больного, могут появлять-

ся даже при использовании кардиоселективных ББ и препаратов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью.

При возникновении побочных эффектов может потребоваться уменьшение дозы или даже отмена препаратов. Резко отменять ББ нельзя, так как это может привести к развитию **синдрома отмены** (учащение приступов стенокардии, отрицательная динамика на ЭКГ, развитие ИМ). Кроме того, может возникнуть гиперренинемия, способствующая повышению АД и агрегации тромбоцитов. Отмену ББ следует проводить медленно, в течение 7—14 сут, с постепенным снижением доз. В связи с риском развития синдрома отмены не следует также использовать метод «разгрузочных дней» (отмена ЛС на 2 дня в неделю).

В период лечения необходимо контролировать уровень АД, поскольку существует небольшая вероятность его выраженного снижения из-за уменьшения секреции ренина и снижения сердечного выброса. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с хронической СН, синдромом Рейно, нарушениями периферического кровообращения. В случае длительного применения даже кардиоселективных ББ нужно учитывать возможность возникновения бронхоспазма и следить за уровнем глюкозы в крови. При длительной терапии следует также учитывать возможность нарушений некоторых функций ЦНС (депрессия, патологическая сонливость, слабость) и развития импотенции.

При оценке результатов лечения желательно ориентироваться не только на изменения характера болевого синдрома, но и на показатели объективных методов исследования. Для этого проводят мониторинг ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, изучают перфузию миокарда с помощью радионуклидного метода.

Чтобы оценить степень и характер блокады адренергических рецепторов, анализируют вариабельность сердечного ритма и состояние нервно-вегетативной регуляции с помощью специальных оп-

росников. При возможности изучают плотность β -адренорецепторов на лимфоцитах и в миокарде.

Для профилактики приступа стенокардии применяют **ЛС выбора**:

Атенолол внутрь, начиная с 25–50 мг 1 р/сут, обычная доза 100–200 мг за два приема **или**
 Бетаксолол внутрь 10–20 мг 1 р/сут **или**
 Бисопролол внутрь 5–20 мг 1 р/сут **или**
 Карведилол внутрь 25–50 мг 2 р/сут **или**
 Метопролола сукцинат внутрь 100–400 мг 1 р/сут **или**
 Метопролола тартрат внутрь 50–200 мг 2 р/сут **или**
 Надолол внутрь 40–240 мг 1 р/сут **или**
 Небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут **или**
 Окспренолол внутрь, начиная с 20 мг 4 р/сут, обычная доза 120–240 мг/сут **или**
 Пиндолол внутрь 2,5–7,5 мг 3 р/сут **или**
 Пропранолол внутрь, начиная с 10–40 мг 4 р/сут, обычная доза 120–320 мг/сут **или**
 Талинолол внутрь 50–200 мг 3 р/сут, вплоть до 400–600 мг/сут.

В отдельных случаях, при сохраняющейся стенокардии, хорошей переносимости и в отсутствие выраженного нарушения сократимости миокарда возможно использование более высоких доз ББ.

Выбор ЛС при различных проявлениях ИБС и у пациентов с сопутствующими заболеваниями зависит от особенностей фармакологического действия различных ББ и их изученности в определенных клинических ситуациях.

ИБС в сочетании с нарушениями ритма сердца:

Окспренолол внутрь, начиная с 20 мг 4 р/сут, обычная доза 120–240 мг/сут **или**
 Пиндолол внутрь 2,5–7,5 мг 3 р/сут **или**
 Пропранолол внутрь, начиная с 10–40 мг 4 р/сут, обычная доза 120–320 мг/сут.

ИБС в сочетании с АГ (особенно гиперрениновой):

Бетаксолол внутрь 10–20 мг 1 р/сут **или**
 Бисопролол внутрь 5–20 мг 1 р/сут **или**
 Метопролола сукцинат внутрь 100–400 мг 1 р/сут **или**
 Метопролола тартрат внутрь 50–200 мг 2 р/сут **или**
 Надолол внутрь 40–240 мг 1 р/сут **или**
 Окспренолол внутрь, начиная с 20 мг 4 р/сут, обычная доза 120–240 мг/сут **или**
 Пропранолол внутрь, начиная с 10–40 мг 4 р/сут, обычная доза 120–320 мг/сут.

ИБС в сочетании с сахарным диабетом, склонностью к бронхоспазму:

Атенолол внутрь, начиная с 12,5–50 мг 1 р/сут, обычная доза 100–200 мг/сут за два приема **или**
 Небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут.

ИБС в сочетании с хронической СН:

Бисопролол внутрь до 10 мг 1 р/сут **или**
 Карведилол внутрь до 25 мг 2 р/сут **или**
 Метопролол сукцинат внутрь до 200 мг 1 р/сут.

При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу ББ из-за побочных проявлений их целесообразно комбинировать с нитратами или/и антагонистами кальция (длительно действующими производными дигидропиридина).

К ББ (хотя и реже, чем к нитратам) может развиваться **толерантность**. Она связана с изменением количества (плотности) β -адренорецепторов под влиянием лечения. В России методы оценки состояния рецепторного аппарата мало доступны.

Антагонисты кальция

Так же как и ББ, их применяют для профилактики приступов стенокардии. Антагонисты кальция обладают рядом преимуществ перед другими антиангинальными ЛС:

- реже дают побочные эффекты;
- имеют меньше противопоказаний к применению;
- обладают рядом свойств, расширяющих возможности их терапевтического действия (способность улучшать мозговое кровообращение и уменьшать легочную гипертензию и бронхоспазм, а также антиатерогенное действие);
- как правило, к ним не возникает толерантности.

Таким образом, антагонисты кальция могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями, чем ББ. К противопоказаниям относятся:

- выраженная артериальная гипотония;
- выраженная брадикардия, слабость синусно-предсердного узла, нарушенная АВ-проводимость (верапамил, дилтиазем);
- СН (кроме амлодипина и фелодипина);
- ИМ, НС (ЛС из группы дигидропиридинов короткого действия).

Эффективность антагонистов кальция при ИБС, по самым оптимистичным подсчетам, составляет 60—70%, что ниже, чем у ББ или нитратов. Наилучших результатов при их использовании удается достичь у больных с вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция также назначают в случаях, когда ББ противопоказаны, не переносятся или недостаточно эффективны.

Недостатками антагонистов кальция **I поколения** (нифедипин, дилтиазем, верапамил) являются относительно короткая продолжительность действия, нежелательный отрицательный инотропный эффект и способность замедлять АВ-проводимость (дилтиазем, верапамил), недостаточная тканевая специфичность и ряд побочных эффектов — отечность в области лодыжек, головная боль, головокружение, а для нифедипина также рефлекторная тахикардия, вызванная сосудорасширяющим эффектом:

*Верапамил внутрь 120—160 мг
3 р/сут, доза может быть увеличена до 720 мг/сут **или**
Дилтиазем внутрь 30—120 мг
3—4 р/сут.*

Антагонисты кальция **II поколения** (амлодипин, исрадипин, никардипин, фелодипин) действуют более длительное время, обладают большей активностью и специфичностью в отношении определенных тканей, вызывают меньше побочных эффектов:

*Амлодипин внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут
или
Исрадипин внутрь 2,5 мг 2—3 р/сут
или 5 мг 2 р/сут **или**
Исрадипин пролонгированного действия внутрь 5 мг 1 р/сут **или**
Фелодипин внутрь 5—10 мг 1 р/сут.*

Кроме того, для них характерны новые по сравнению с ЛС I поколения свойства (например, способность угнетать агрегацию тромбоцитов). Ко II поколению, помимо новых химических соединений, относятся лекарственные формы пролонгированного действия ЛС I поколения (нифедипина, дилтиазема и верапамила):

*Нифедипин пролонгированного действия внутрь 20—60 мг 1—2 р/сут
(в зависимости от лекарственной формы) **или**
Верапамил пролонгированного действия внутрь 120—240 мг 2 р/сут
или
Дилтиазем пролонгированного действия внутрь 90—180 мг 2 р/сут,
240—300 мг 1 р/сут.*

У дилтиазема и особенно верапамила в большей степени, чем у производных дигидропиридина, выражено действие на сердце. Они уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и АВ-проводимость, оказывают антиаритмическое действие. В этом их влияние во многом сходно с влиянием ББ. Дилтиазем снижает АД в большей степени, чем верапамил, но в меньшей, чем производные дигидропиридина. Лечебный эффект верапамила и дилтиазема развивается постепенно и проявляется чаще всего через 7—14 сут, поэтому их не следует отменять при кажущейся неэффективности через 3—4 сут после начала приема.

Производные дигидропиридина преимущественно влияют на сосуды и вызывают их расширение. Осторожность

следует соблюдать при применении нифедипина. Его суточная доза не должна превышать 60 мг. При хронической ИБС нифедипин и другие производные дигидропиридина короткого действия нежелательно использовать более 1—1,5 мес и целесообразно назначать только в комбинации с ББ. При приеме нифедипина возможно развитие толерантности, синдрома отмены, феномена «обкрадывания». Сублингвальный прием нифедипина, особенно с предварительным разжевыванием, не рекомендуется из-за риска быстрого развития выраженного сосудорасширяющего эффекта и резкого снижения АД.

Предпочтительнее использовать ЛС с более длительным периодом действия или формы пролонгированного действия короткодействующих ЛС.

Эффективность лечения антагонистами кальция в значительной степени зависит от индивидуального подхода к пациенту, оценки в каждом случае особенностей течения ИБС и сопутствующих заболеваний (АГ, нарушения ритма сердца, хроническая СН), четкого знания терапевтических возможностей ЛС и их побочных эффектов.

Как и при использовании ББ, контроль за эффективностью и безопасностью лечения антагонистами кальция предполагает определение выраженности ишемии миокарда, наблюдение за ЧСС, АД, АВ-проводимостью, наличием и тяжестью СН, побочных проявлений.

ИБС в сочетании с нарушениями ритма сердца:

Верапамил внутрь 120—160 мг 3 р/сут
или

Верапамил пролонгированного действия внутрь 120—240 мг 2 р/сут
или

Дилтиазем внутрь 30—120 мг 3—4 р/сут **или**

Дилтиазем пролонгированного действия внутрь 90—180 мг 2 р/сут или 240—500 мг 1 р/сут.

В острых случаях при наджелудочковых нарушениях ритма сердца (например, пароксизмальной тахикардии):

■ *Верапамил в/в 5—10 мг.*

ИБС в сочетании с хронической СН:

Амлодипин внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут
или

Фелодипин внутрь 5—10 мг 1 р/сут.

ИБС в сочетании с АГ:

Амлодипин внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут
или

Нифедипин пролонгированного действия внутрь 20—60 мг 1—2 р/сут (в зависимости от лекарственной формы) **или**

Исрадипин внутрь 2,5 мг 2—3 р/сут или 5 мг 2 р/сут **или**

Исрадипин пролонгированного действия внутрь 5 мг 1 р/сут.

Ингибиторы АПФ

Поскольку развитие атеросклероза, а затем и ИБС, ассоциируется с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на тканевом уровне, особенно в сосудистой стенке, ингибирование активности АПФ, предупреждающее образование ангиотензина II и в то же время увеличивающее уровень брадикинина, может стать эффективным методом профилактики развития и предупреждения осложнений ИБС. Как показало исследование EUROPA, и лечение периндоприлом привело к достоверному — на 20% снижению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с последующей успешной реанимацией. Препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ — риск достоверно уменьшился на 24% и значительно — на 39% снизилась необходимость в госпитализации, обусловленной развитием СН. Присоединение периндоприла к препаратам других групп приводит к снижению риска развития ИМ, ХСН и заметному улучшению прогноза у больных стабильной ИБС:

■ *Периндоприл внутрь первые 1—2 нед 4 мг 1 р/сут, затем 8 мг 1 р/сут.*

Реваскуляризация миокарда

Инвазивная оценка особенностей поражения коронарного русла показана всем больным, у которых ишемия миокарда со-

проводятся осложнениями, возникает при небольших физических нагрузках, быстро не устраняется после начала лечения. Реваскуляризация миокарда (коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование в зависимости от особенностей выявленных нарушений) дает не только клинический эффект, но способна улучшить прогноз у больных отдельных категорий. При наличии жизнеспособного хронически ишемизированного (гибернированного) миокарда у больных с хронической СН реваскуляризация способна улучшить сократительную функцию левого желудочка.

Антитромботическая терапия

Одним из тяжелейших осложнений ИБС является тромбоз коронарных сосудов с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) — НС или ИМ. Для его предупреждения у всех больных с хронической ИБС (как симптомной, так и бессимптомной), не имеющих противопоказаний, рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту:

Ацетилсалициловая кислота внутрь 75—150 мг 1 р/сут, неопределенно долго.

При невозможности (противопоказания, непереносимость) использовать ацетилсалициловую кислоту рекомендуется назначить клопидогрел:

Клопидогрел внутрь 75 мг 1 р/сут, неопределенно долго.

Антиатеросклеротическая терапия

Атеросклеротический процесс в сосудистой стенке связан с нарушением ее морфологии, изменениями метаболизма и функции клеточных элементов. Доказано значение воспаления в формировании атеросклеротических бляшек и динамике их состояния. Однако специфических ЛС, позволяющих корректировать изменения в стенке сосуда, способствующие атеросклерозу, пока не существует. Возможно, что эффект ацетилсалициловой кислоты при ИБС обусловлен не только его антитромботическим, но и противовоспалительным действием.

Важное место в процессе развития атеросклероза занимает нарушение липидного обмена, проявляющееся гиперхолестеринемией. Снижение уровня ХС в крови позволяет не только замедлить прогрессирование атеросклероза, но и, возможно, привести к его обратному развитию.

Коррекцию липидного обмена проводят в случае, когда его показатели превышают нормальные значения. Лечение (особенно при нерациональном питании больного и ожирении) начинают с курса диетотерапии. Основные требования, предъявляемые к диете:

- энергетическая ценность 2000 ккал/сут;
- содержание ХС менее 300 мг/сут;
- обеспечение за счет жиров не более 30% энергетической ценности пищи.

После 12 нед соблюдения диеты определяют содержания липидов в крови. В слу-

❖ **Аспирин Кардио®** (ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке) является наиболее безопасной формой для длительной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. При проведении сравнительной биопсии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки показано, что средний индекс поражения слизистой при применении Аспирина Кардио на 1-й и 7-й день лечения был в 2 раза ниже, чем при использовании обычной ацетилсалициловой кислоты (АСК) [Damman H.G., Gastroenterol Int. 1998; 1: 205—16]. Среди 1570 больных, перешедших с приема обычной АСК на прием Аспирина Кардио, на 60% уменьшились жалобы, связанные с побочным действием на ЖКТ, а также на 78% снизилось количество дней временной нетрудоспособности и на 64% — частота госпитализаций, связанных с желудочно-кишечными расстройствами [Gessner U., Latta G., Int.publ, Bayer].

чае эффективности диетотерапии ее следует продолжать. В отсутствие эффекта решают вопрос о начале фармакотерапии. Наиболее эффективными гиполипидемическими (гиполипидемическими) средствами являются статины, прием которых следует сочетать с диетой.

■ См. гл. 22. «Атеросклероз. Нарушения липидного обмена».

Цитопротекция

Дополнительным средством для лечения стенокардии являются препараты, улучшающие метаболизм и энергообеспечение тканей и приводящие к уменьшению тканевой гипоксии. Одним из таких препаратов является триметазидин. Его действие связано с влиянием на метаболические процессы в миокарде. Триметазидин обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов и сохранение клеточного гомеостаза. Триметазидин можно назначать в составе комбинированной терапии ИБС для профилактики приступов стенокардии:

Триметазидин внутрь 20 мг 3 р/сут или
Триметазидин МВ внутрь 35 мг
2 р/сут.

Оценка эффективности лечения

Выделение ФК стенокардии позволяет оценивать эффективность лечения. При положительном эффекте происходит переход пациента из более высокого ФК в более низкий. Целесообразно стремиться к полному или почти полному устранению стенокардии и возвращению больного к нормальной повседневной активности. Этого результата желательно добиться при минимальных побочных эффектах проводимой терапии.

Осложнения и побочные эффекты лечения

В дополнение к артериальной гипотонии, головной боли, выраженной тахикардии

или брадикардии (редко) при использовании нитратов в некоторых случаях может возникнуть феномен «обкрадывания», связанный с уменьшением коронарного кровотока из-за значительного снижения ударного объема сердца и АД, что не компенсируется уровнем снижения потребления кислорода миокардом. При назначении нитратов с более медленным наступлением эффекта этого обычно не происходит.

При использовании некоторых нитратов иногда развивается синдром позднего действия, выражающийся в появлении через 1—2 ч после приема ЛС парадоксальной гемодинамической реакции с повышением АД, ударного и минутного объема сердца. Эта реакция преходящая, но при ее повторении необходимо заменить ЛС.

Основные побочные эффекты, возникающие при использовании ББ, антагонистов кальция и комбинированной терапии, обсуждались в соответствующих разделах.

Ошибки и необоснованные назначения

Основные причины ошибок при лечении:

- отсутствие четких представлений о механизмах возникновения патологического процесса и тех его звеньев, которые определяют характер и особенности течения заболевания;
- отсутствие знаний об оптимальных (эффективных и безопасных) методах лечения с учетом фармакокинетики используемых ЛС, возможном появлении толерантности и побочного действия в ходе лечения;
- отсутствие знаний о состоянии органов-мишеней, на которые действуют ЛС, и значимости сопутствующего функционального, метаболического и гормонального фона.

В целом при лечении стабильной стенокардии не рекомендуется:

- одновременно назначать производные дигидропиридина и нитраты из-за возможности возникновения тяжелой ар-

териальной гипотонии (за исключением больных с упорной стенокардией, у которых может потребоваться сочетание ББ, антагонистов кальция и нитратов длительного действия);

- назначать нитраты, производные дигидропиридина больным с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией;
- назначать коротко действующие производные дигидропиридина;
- применять ББ в сочетании с верапамилом (повышается выраженность отрицательного инотропного эффекта, угнетения АВ-проводимости и функции синусно-предсердного узла);
- назначать антагонисты кальция (за исключением амлодипина и фелодипина) при выраженной сократительной дисфункции левого желудочка;
- назначать ББ, верапамил или дилтиазем при выраженной брадикардии, слабости синусно-предсердного узла, выраженных нарушениях АВ-проводимости.

Прогноз

При стабильной стенокардии прогноз зависит от возраста больного, тяжести проявлений заболевания, поражения коронарного русла и миокарда, наличия сопутствующих заболеваний и факторов

риска прогрессирования атеросклероза, а также проводимого лечения.

При вариантной стенокардии опасность тяжелых осложнений (ИМ и внезапная смерть из-за возникновения желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или асистолии) существует в активной фазе заболевания (первые 6 мес). В целом выживаемость за 5 лет составляет 89—97%.

Безболевая ишемия миокарда по клиническим последствиям и прогнозу мало отличается от симптомной. Поэтому обычно учитывают общую тяжесть ишемии миокарда с учетом симптомных и бессимптомных эпизодов.

Литература

1. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina).
2. Hersh B.J., Braunwald E., Bonow R.O. Chronic coronary Artery disease. In: Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E., Zipes E., Libby P., editors. 6th ed. 2001.
3. JACC 2003; 41: 159—168.

Глава 20. Нестабильная стенокардия

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота
Аспирин Кардио 598

Ацетилсалициловая
кислота/магния гидроксид

Кардиомагнил 680

Клопидогрел

Тиклопидин 785

Антикоагулянты

Гепарин натрий 626

Гепарин

нефракционированный

Далтепарин натрий 636

Надропарин кальций 718

Эноксапарин натрий 839

Клексан 682

β-блокаторы

Атенолол 599

Метопролол 706

Метокард 704

Пропранолол 762

Блокаторы

гликопротеиновых IIb/IIIa

рецепторов тромбоцитов

Абциксимаб

Тирофибан

Эптифибатид 844

Наркотические анальгетики

Морфин

Нитраты

Нитроглицерин 730

Нитрокор спрей 733

Тринитролонг 793

Общие принципы лечения 252

Антитромботическая терапия 254

Антикоагулянтная терапия 255

Тромболитическая терапия 256

Противоишемическая терапия 256

Нестабильная стенокардия (НС) — патологическое состояние, нередко предшествующее инфаркту миокарда и характеризующееся появлением или учащением приступов стенокардии покоя, увеличением их продолжительности и силы, возникновением болей, не купируемых приемом нитроглицерина. Фактически НС представляет собой обострение ишемической болезни сердца и характеризуется высоким риском развития осложнений.

Эпидемиология

Обострения ИБС, или **острые коронарные синдромы** — крупнейшая проблема здравоохранения и одна из ведущих причин госпитализации. По данным Европейского регистра EuroHeart Survey (2000—2001), отсутствие стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ у больных с ОКС отмечается в 51% случаев и примерно у 7% больных возникшие изменения конечной части желудочкового комплекса оценить не удастся из-за блокады ножки пучка Гиса или функционирующего искусственного водителя ритма.

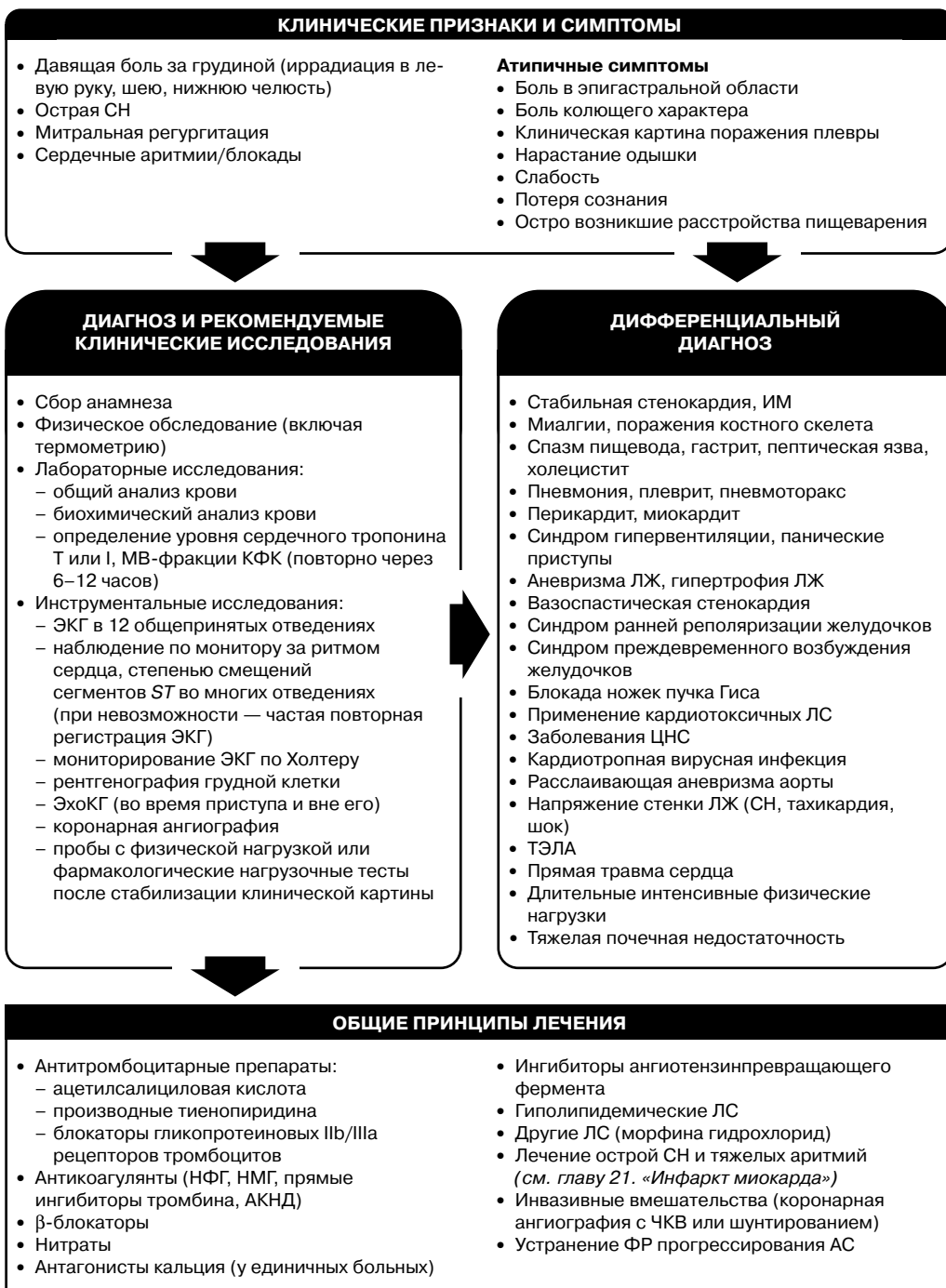
Классификация

В ранние сроки заболевания на основании изменений ЭКГ выделяют два клинических варианта ОКС:

- **ОКС с подъемами сегмента *ST*** или остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса;
- **ОКС без стойких подъемов сегмента *ST***, когда клинические симптомы сочетаются с появлением снижений сегментов *ST*, отрицательных зубцов *T*, псевдонормализацией зубцов *T* или ишемические изменения на ЭКГ отсутствуют.

Такое разделение имеет большое практическое значение, поскольку до появления развернутой клинической картины позволяет определить тактику лечения.

К **ОКС без подъемов сегмента *ST*** относятся **НС** и **некоторые формы ИМ (ИМ без подъемов сегмента *ST*)**. Эти формы обострения ИБС имеют общий патогенез

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**нестабильная стенокардия**

(в основе их развития часто лежит наличие неокклюзирующего тромба на месте лопнувшей атеросклеротической бляшки) и обуславливают необходимость в проведении вмешательств, направленных на ограничение размеров тромба. ИМ без подъемов сегмента *ST* — обычно мелкоочаговый ИМ, без формирования патологических зубцов *Q* (**ИМ без зубцов Q**) и отличается от НС повышением уровней маркеров некроза миокарда в крови. В данной главе описываются подходы к ведению больных именно с такими вариантами ОКС.

ОКС с подъемами сегмента *ST* описан в главе 21. «Инфаркт миокарда».

В зависимости от тяжести симптомов и времени, прошедшего после возникновения последнего эпизода ишемии миокарда, выделяют **следующие формы НС** (по С. Hamm и E. Braunwald, 2000):

- **стенокардия покоя острая** — приступ стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке возник в предшествующие 48 ч;
- **стенокардия покоя подострая** — приступ стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке возник в предшествующий месяц, но не в ближайшие 48 ч;
- **тяжелая впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия без приступов в покое** — первое возникновение или дестабилизация ранее существовавшей стенокардии в предшествующий месяц, сопровождающееся появлением признаков, присущих как минимум III функциональному классу по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, но без развития стенокардии покоя.

■ **См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».**

Больных с ОКС без подъемов сегмента *ST* наиболее часто доставляют в стационар с недавно возникшим затяжным (более 15—20 мин) приступом стенокардии покоя.

В зависимости от условий развития выделяют следующие формы НС:

- **первичная** — возникает в отсутствие экстракардиальных факторов, способ-

ствующих усилению ишемии миокарда. При этом причиной НС, по-видимому, становится острое нарушение коронарного кровотока;

- **вторичная** — развивается при наличии факторов, усиливающих ишемию миокарда (выраженная анемия, гипертермия, высокое артериальное давление — АД, декомпенсация сердечной недостаточности — СН, гипертиреоз, тахикардия и др.) у больных с сужением просвета коронарных артерий. При этом предполагают, что острого нарушения коронарного кровотока не происходит, даже если выраженность ишемии такова, что развился некроз миокарда.

Выделяют также **постинфарктную НС**, которая возникает в пределах 2 нед после развития ИМ.

Этиология и патогенез

Причины развития ОКС

без подъемов сегмента *ST*

Тромбоз коронарных артерий (ТКА) является наиболее частой причиной обострений ИБС.

Наличие общих для ИМ, НС и осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) морфологических признаков в виде поврежденной атеросклеротической бляшки и ТКА стало причиной объединения их в понятие ОКС.

В процессе ТКА принципиальное значение имеет нарушение целостности эндотелия, покрывающего поверхность бляшки, вследствие разрыва ее фиброзной покрышки. Общеизвестно, что формирование артериального тромба начинается с адгезии и агрегации тромбоцитов, обусловленных их активацией при контакте с субэндотелиальными структурами. Одновременно с адгезией и агрегацией тромбоцитов происходит активация каскада реакций коагуляции, причиной которой является высвобождение тканевого тромбопластина при разрыве бляшки. Активация каскада реакций коагуляции происходит на поверхности фосфолипидных мембран (включая мембраны

тромбоцитов) и завершается образованием основного фермента свертывания крови тромбина, под действием которого происходит превращение фибриногена в фибрин. Артериальные тромбы состоят в основном из тромбоцитов с небольшим содержанием фибрина и эритроцитов, поэтому их называют белыми тромбами, в отличие от венозных, так называемых красных тромбов, состоящих преимущественно из эритроцитов и фибриновых нитей. Различия венозных и артериальных тромбов не являются абсолютными. Состав тромба определяется его «возрастом».

Тромбы, обнаруживаемые в коронарных артериях при НС и тромбозе стентов, по составу преимущественно белые, в то время как тромбы, наблюдаемые при ИМ, развитию которого предшествовали подъемы *ST* на ЭКГ, имеют в своем составе больше эритроцитов и фибрина и условно называются красными. В какой-то степени это объясняет эффективность фибринолитиков при ИМ с подъемом сегментов *ST* и отсутствие их эффекта при НС и ИМ без подъемов сегментов *ST* на ЭКГ. Преимущественно тромбоцитарный состав тромбов при ИМ может быть одной из причин недостаточной эффективности тромболитической терапии, так как тромбоциты содержат до 80% всего пула ингибитора тканевого активатора плазминогена.

ТКА может вызывать эмболию мелких сосудов (в основном тромбоцитарными агрегатами) дистальнее осложненной атеросклеротической бляшки, что приводит к образованию небольших участков некроза в миокарде, которые можно обнаружить с помощью чувствительных биомаркеров (сердечных тропонинов).

Среди других причин ТКА можно выделить:

- спазм сегмента эпикардиальной коронарной артерии или сужение мелких интрамуральных коронарных сосудов;
- нарастание стенозирования коронарных артерий или шунтов в отсутствие сопутствующего тромбоза или спазма;
- наличие экстракардиальных причин у больных со стенозирующим атеросклерозом:

- повышение потребности миокарда в кислороде (лихорадка, тахикардия, высокое АД, гипертиреоз);
- снижение коронарного кровотока (артериальная гипотония);
- уменьшение доставки кислорода (анемия, гипоксемия).

Факторы риска

При прогнозировании неблагоприятного течения ОКС без подъемов сегментов *ST* выделяют две группы факторов риска (ФР):

- свидетельствующие о высоком риске развития неблагоприятного исхода уже в ближайшее время (как правило, связаны с развитием ТКА);
- определяющие более отдаленный прогноз (связаны с тяжестью ИБС и других заболеваний, лежащих в основе ОКС).

ФР, относящиеся к первой группе, влияют на выбор метода лечения в ранние сроки ОКС без подъемов сегмента *ST*.

У больных с приступом стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке, возникшим в ближайшие 24—48 ч, вероятность наличия ТКА и связанных с ним осложнений наиболее высока. Особенно неблагоприятно развитие затяжного (продолжающегося более 20 мин) приступа стенокардии покоя. Однако для выбора оптимального способа лечения необходимо учитывать дополнительные ФР.

ФР смерти или развития несмертельного ИМ¹ в ближайшем периоде выявляются при первом контакте с больным и в течение 6—12 ч после начала лечения.

Они включают:

- кратковременные подъемы и снижения сегментов *ST* (чем они более выражены и чаще встречаются, тем хуже прогноз);
- возобновление ишемии миокарда после начала лечения (повторяющаяся боль, динамические смещения сегмен-

¹ У больных с ИМ, развившимся до начала лечения, речь идет о предотвращении его рецидива.

тов *ST* — снижения, кратковременные подъемы);

- повышение уровня сердечных тропонинов в крови (чем они выше, тем хуже прогноз);
- гемодинамическая нестабильность (левожелудочковая недостаточность, артериальная гипотония);
- тяжелые желудочковые аритмии (повторяющаяся желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков);
- сахарный диабет (СД);
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- особенности ЭКГ, затрудняющие выявление смещений сегментов *ST* (гипертрофия левого желудочка — ЛЖ, блокада ножек пучка Гиса, функционирующий электрокардиостимулятор).

В последнее время получил широкое распространение расчет совокупных показателей (индексов) риска на основании сочетания ФР. Одним из них является **индекс риска ТИМІ**. При его оценке учитывается наличие 7 независимых и практически равноценных ФР:

- возраст 65 лет и старше;
- наличие 3 ФР развития ИБС (семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия — АГ, гиперхолестеринемия, СД, курение) и более;
- выявленные ранее стенозы коронарных артерий (50% просвета и более);
- смещения сегмента *ST* на 0,5—1 мм и более при поступлении в стационар;
- 2 эпизода и более ишемии миокарда в предшествующие 24 ч;
- применение ацетилсалициловой кислоты в предшествующие 7 сут;
- повышенный уровень маркеров некроза миокарда в крови (МВ-фракция креатинфосфокиназы — КФК и/или сердечные тропонины).

В зависимости от числа ФР выделяют больных с низким (0—2 фактора), умеренным (3—4 фактора) и высоким (5—7 факторов) риском развития неблагоприятного исхода. Высокие значения индекса ТИМІ можно рассматривать как еще один ФР неблагоприятного течения заболевания и использовать в качестве критерия для выбора оптимального метода лечения.

Клинические признаки и симптомы

Типичным проявлением ишемии миокарда является **стенокардия** — давящая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть.

Помимо боли, ишемия миокарда может проявляться острой СН, митральной регургитацией, появлением сердечных аритмий или блокад.

У больных в возрасте 25—40 лет, старше 75 лет, лиц, страдающих СД, и у женщин нередко встречаются атипичные симптомы:

- боль в эпигастральной области;
- боль колющего характера;
- клиническая картина, характерная для поражения плевры;
- нарастание одышки;
- слабость;
- потеря сознания;
- остро возникшие расстройства пищеварения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ОКС ставят на основании жалоб больного, позволяющих выявить давность и характер обострения ИБС. Дальнейшее обследование позволяет выявить ФР развития неблагоприятного исхода и заболевания, играющие важную роль в патогенезе ОКС.

- **Сбор анамнеза.**
- **Физическое обследование (включая термометрию).**
- **Лабораторные исследования:**
 - общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, содержание лейкоцитов, тромбоцитов);
 - биохимический анализ крови (уровень калия, оценка функции печени и почек);
 - определение в крови уровня сердечного тропонина Т или I, МВ-фракции КФК при поступлении в стационар; при получении нормальных значений данные показатели определяют повторно через 6—12 ч.

■ Инструментальные исследования:

- ЭКГ в 12 общепринятых отведениях;
- наблюдение по монитору за ритмом сердца, степенью смещений сегментов ST во многих отведениях (при невозможности — частая повторная регистрация ЭКГ);
- мониторинг ЭКГ по Холтеру;
- рентгенография грудной клетки;
- эхокардиография (во время приступа ишемии миокарда и вне его);
- коронарная ангиография (выполняется в ранние сроки у больных с высоким риском развития неблагоприятного исхода, при возобновляющейся ишемии миокарда или значительной ишемии миокарда во время физической или фармакологической нагрузки);
- пробы с физической нагрузкой (велозергометрия, тредмил) или фармакологические нагрузочные тесты после стабилизации клинической картины.

При обследовании особое внимание следует обращать на наличие клапанных пороков сердца (особенно аортального стеноза), гипертрофической кардиомиопатии, СН, заболеваний легких с дыхательной недостаточностью, анемии.

ЭКГ — основной метод диагностики ОКС. Для получения дополнительной диагностической информации целесообразно:

- регистрировать ЭКГ во время появления клинических симптомов и после их исчезновения (полученные данные сравнивают);
- проводить сравнительный анализ результатов ЭКГ, выполненной во время обострения ИБС, и предшествующих данных (особенно показано при наличии в анамнезе таких заболеваний, как гипертрофия ЛЖ, ИБС).

Интерпретация изменений на ЭКГ:

- **достаточно характерные для ишемии миокарда** — снижение сегментов $ST > 0,1$ мВ или инверсия зубцов $T > 0,1$ мВ не менее чем в двух смежных отведениях (последний признак менее специфичен);

- **менее информативные (неспецифические)** — смещение сегментов ST , изменение зубцов $T < 0,1$ мВ.

Наличие глубоких симметричных отрицательных зубцов T в передних грудных отведениях характерно для критического проксимального стеноза передней нисходящей коронарной артерии. У этих больных может выявляться гипокинезия передней стенки ЛЖ. Фармакотерапия в отсутствие хирургического вмешательства сопровождается высоким риском развития неблагоприятного исхода.

Повышенный уровень сердечных тропонинов свидетельствует не только о наличии некроза (инфаркта) миокарда, но также является маркером ТКА. Определение уровня МВ-фракции КФК, а не сердечных тропонинов, в крови снижает точность диагностики; при этом не удается выявить почти $1/3$ больных с повышенным риском развития неблагоприятного исхода, нуждающихся в более активном лечении.

Дифференциальный диагноз

Симптомы, позволяющие предположить обострение ИБС, могут возникать не только при НС и ИМ, но и ряде других заболеваний (как сердца, так и экстракардиальных).

В целом для ишемии миокарда **нехарактерны:**

- острая, режущая боль;
- боль, связанная с дыханием и кашлем;
- боль, локализованная в средних и нижних отделах живота;
- боль, локализованная таким образом, что на нее можно указать одним пальцем (особенно в области верхушки сердца);
- боль, воспроизводимая при движениях или пальпации грудной клетки или верхних конечностей;
- боль постоянная, продолжающаяся в течение многих часов;
- очень кратковременная боль (длящаяся несколько секунд);
- боль, иррадиирующая в нижние конечности.

В этих случаях необходимо искать другие причины появления подобной клинической картины, такие как:

- миалгии, поражения костного скелета;
- спазм пищевода, гастрит, пептическая язва, холецистит;
- пневмония, плеврит, пневмоторакс;
- перикардит;
- синдром гипервентиляции, панические приступы.

Отсутствие патологических изменений на ЭКГ не позволяет исключить обострение ИБС, хотя и должно заставить предположить наличие других, не связанных с ишемией миокарда, причин.

Помимо ишемии миокарда, причинами смещения сегментов *ST* и изменения зубцов *T* на ЭКГ являются:

- аневризма ЛЖ;
- перикардит;
- вазоспастическая стенокардия;
- синдром ранней реполяризации желудочков;
- синдром преждевременного возбуждения желудочков;
- гипертрофия ЛЖ;
- блокады ножек пучка Гиса;
- применение сердечных гликозидов, трициклических антидепрессантов, фенотиазинов;
- заболевания центральной нервной системы.

Повышенный уровень сердечных тропонинов свидетельствует о некрозе миокарда, независимо от причины. Помимо обострения ИБС, он может повышаться при:

- остром перикардите;
- кардиотропной вирусной инфекции (не обязательно миокардите);
- миокардите;
- расслаивающей аневризме аорты;
- повышенном напряжении стенки ЛЖ (СН, тахикардия, шок);
- тромбоэмболии легочной артерии;
- прямой травме сердца;
- введении кардиотоксичных ЛС (адриамицин);
- длительных интенсивных физических нагрузках (марафон);
- тяжелой почечной недостаточности.

Для оценки вероятности наличия взаимосвязи между недавно появившимися

симптомами и ишемией миокарда эксперты Американской коллегии кардиологов и ассоциации сердца предлагают принимать во внимание ряд признаков, включающих данные анамнеза, физического обследования, ЭКГ и определения уровня маркеров некроза миокарда в крови (**табл. 20.1**).

ОКС необходимо также дифференцировать от стабильной стенокардии.

Если при поступлении в стационар и при последующем наблюдении изменения на ЭКГ отсутствуют, уровень маркеров некроза миокарда в крови не повышен, а проба с физической нагрузкой оказалась отрицательной при достаточно высокой толерантности к нагрузке, вероятность связи симптомов с ишемией миокарда незначительна и риск развития неблагоприятного исхода очень низкий.

Критерием отличия НС от ИМ без зубцов *Q* является отсутствие повышения уровня маркеров некроза миокарда в крови.

■ *См. гл. 21. «Инфаркт миокарда».*

Изменений на ЭКГ для дифференциальной диагностики данных состояний недостаточно.

Общие принципы лечения

Подходы к лечению больных с НС и ИМ без подъемов сегментов *ST* не различаются. Основной способ снижения частоты неблагоприятных исходов заключается в проведении антитромботической терапии (особенно в сочетании с реваскуляризацией миокарда). Применяют также ЛС, влияющие на выраженность ишемии миокарда и другие клинические проявления заболевания. При наличии явного экстракардиального фактора, способствующего усугублению ишемии миокарда, необходимо его скорейшее устранение. В отличие от первичной НС, при вторичной НС необходимость активной антитромботической терапии сомнительна, однако разграничить эти формы заболевания на основании клинических данных достаточно сложно.

Таблица 20.1. Оценка вероятности наличия взаимосвязи между недавно появившимися признаками и симптомами и обострением ИБС
(рекомендации экспертов Американской коллегии кардиологов и ассоциации сердца; 1994, 2000, 2002)

Показатель	Высокая вероятность (любой из следующих признаков)	Средняя вероятность (отсутствие критериев высокой вероятности и любой из следующих признаков)	Низкая вероятность (отсутствие критериев высокой и средней вероятности и любой из следующих признаков)
Анамнез	- Боль или дискомфорт в груди или левой руке (основной симптом) такие же, как и при ранее подтвержденной стенокардии - ИБС в анамнезе, включая ранее перенесенный ИМ	- Боль или дискомфорт в груди или левой руке (основной симптом) - Возраст старше 70 лет - Мужской пол - СД	Возможные ишемические симптомы в отсутствие каких-либо характеристик средней вероятности
Данные осмотра	Преходящий шум митральной регургитации, артериальная гипотония, потливость, отек легких или хрипы в легких	Атеросклероз внесердечных артерий	Дискомfort в грудной клетке, который воспроизводится при пальпации
ЭКГ	Возникшие или предположительно возникшие одновременно с симптомами обострения ИБС преходящие смещения сегмента ST ($\geq 0,05$ мВ) или инверсии зубца T ($\geq 0,2$ мВ)	- Патологические зубцы Q - Смещения сегмента ST или инверсии зубца T без доказательства того, что они появились одновременно с симптомами обострения ИБС	- Сглаженность зубцов T или их инверсия в отведениях с преобладающими зубцами R - Отсутствие патологических изменений
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов или МВ-фракции КФК	Нормальные показатели	Нормальные показатели

Эффективность ряда методов лечения зависит от степени риска развития неблагоприятного исхода и времени, прошедшего после возникновения последнего эпизода ишемии миокарда.

Инвазивные вмешательства (коронарная ангиография с последующими ЧКВ или шунтированием в зависимости от особенностей поражения коронарного русла) показаны больным с повторно возникающей ишемией миокарда (в том числе при значительной ишемии во время нагрузочных проб, особенно в сочетании с низкой толерантностью к нагрузке), высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов. При наличии ФР смерти или развития несмертельного ИМ

выполнение инвазивных вмешательств в раннем периоде в сочетании с применением современных антитромботических ЛС значительно улучшает прогноз по сравнению с фармакотерапией, применяемой в качестве единственного метода лечения. Подробное рассмотрение этой проблемы выходит за рамки данного руководства.

Устранение ФР прогрессирования атеросклероза — необходимый компонент вторичной профилактики ИС. Профилактические меры включают:

- прекращение курения;
- нормализацию массы тела;
- нормализацию АД;
- поддержание нормального уровня глюкозы в крови при СД.

Лечение острой СН и тяжелых аритмий изложено в главе 21. «Инфаркт миокарда».

Антитромботическая терапия

Ацетилсалициловая кислота

В отсутствие противопоказаний ацетилсалициловую кислоту необходимо назначать всем больным с ОКС без подъемов сегмента ST. У больных с НС применение ацетилсалициловой кислоты снижает риск смерти и развития ИМ на 50%. Это ЛС эффективно как в ранние сроки заболевания, так и для длительной вторичной профилактики. Результаты последнего метаанализа показали, что прием ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75—150 мг не менее эффективен, чем ее применение в более высоких дозах. Желудочно-кишечные нарушения при этом возникают достаточно редко.

Ацетилсалициловая кислота внутрь (разжевать и проглотить таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой) 160—325 мг однократно.

Затем переходят на прием более низкой дозы:

Ацетилсалициловая кислота внутрь (таблетки, покрытые или не покрытые кишечнорастворимой оболочкой) 75—160 мг 1 р/сут, неопределенно долго.

Применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано при гиперчувствительности, активной пептической язве, продолжающемся кровотечении, геморрагическом диатезе.

Производные тиенопиридина

Тиклопидин считается альтернативным ЛС при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время для лечения ОКС его применяют редко из-за развития частых осложнений, включая поражение желудочно-кишечного тракта, развитие аллергических реакций, нейтро- и тромбоцитопении. Тиклопидин заменен новым тиенопиридином — клопидогрелом.

Тиклопидин внутрь, первая доза 500 мг, затем 250 мг 2 р/сут, неопределенно долго.

Клопидогрел. Добавление клопидогрела (в среднем на 9 мес) к терапии ацетилсалициловой кислотой и гепарином на 20% снижает риск развития ИМ, инсульта и смерти от сосудистых причин, причем данный эффект выше у больных из группы высокого риска. Несмотря на то что подобная комбинированная терапия повышает риск развития кровотечений, прослеживается взаимосвязь между частотой их возникновения и дозой ацетилсалициловой кислоты (наиболее редко — при дозе менее 100 мг/сут).

Тем не менее клопидогрел целесообразно отменять по крайней мере за 5 сут до планируемого коронарного шунтирования. Для отмены клопидогрела перед проведением коронарной ангиографии оснований нет. Более того, его применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижает смертность и частоту развития ИМ в течение 30 сут после ЧКВ. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой длительная комбинированная фармакотерапия данными ЛС (в среднем в течение 8 мес) снижает риск развития комбинированного показателя — смертности и частоты развития ИМ, а также необходимость выполнения операции реваскуляризации миокарда:

Клопидогрел внутрь 9—12 мес, первая доза 300 мг, затем 75 мг 1 р/сут

+

Ацетилсалициловая кислота внутрь 9—12 мес, первая доза у ранее не принимавших 160—325 мг, затем 75—100 мг 1 р/сут.

Клопидогрел может служить альтернативой ацетилсалициловой кислоте при ее непереносимости вследствие гиперчувствительности или выраженных желудочно-кишечных расстройств:

Клопидогрел внутрь неопределенно долго при непереносимости ацетилсалициловой кислоты, первая доза 300 мг, затем 75 мг 1 р/сут.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

ЛС этой группы являются универсальными антитромбоцитарными препаратами, так как угнетают финальный этап агрегации тромбоцитов, связанный с образованием мостиков между активированными IIb/IIIa рецепторами посредством молекул фибриногена. В настоящее время при ОКС без подъемов сегмента *ST* применяют 4 препарата данной группы: **абциксимаб, тирофибан, ламифибан и эптифибатид**:

Абциксимаб в/в болюсно 0,25 мг/кг, затем в виде инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12—24 ч (12 ч после ЧКВ) или

Тирофибан в/в болюсно 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, затем в виде инфузии 0,1 мкг/кг/ч в течение 48—96 ч (24 ч после ЧКВ) или

Эптифибатид в/в болюсно 180 мкг/кг, затем в виде инфузии 2,0 мкг/кг/мин в течение 72—96 ч (24 ч после ЧКВ).

Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и нефракционированным гепарином (НФГ) снижает частоту развития тромбоэмболических осложнений, ИМ, повторного вмешательства на той же коронарной артерии и общую смертность при ЧКВ. Кроме того, описанная комбинированная терапия эффективна при стенокардии покоя и стенокардии, рефрактерной к стандартному лечению. Преимущества ЛС этого класса выражены в наибольшей степени при повышенном уровне сердечных тропонинов.

Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов статистически значимо снижает уровень смертности больных с ОКС без подъемов сегмента *ST* и СД.

Эффекты терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и гепарин, изучены мало.

Введение абциксимаба противопоказано в тех случаях, когда в ближайшие 24 ч не планируется выполнение ЧКВ.

При необходимости проведения операции коронарного шунтирования ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов следует отменить не позднее чем за 4 ч до вмешательства. При этом из-за длительного сохраняющегося антитромбоцитарного действия абциксимаба в случае развития тяжелого кровотечения может потребоваться переливание свежих тромбоцитов.

Антикоагулянтная терапия

Гепарин применяют в ранние сроки развития ОКС без подъемов сегмента *ST*, т.е. в первые 24—72 ч после появления болевого приступа. Изначально его назначают всем больным, не имеющим противопоказаний. После периода наблюдения, составляющего 6—12 ч, больным из группы низкого риска гепарин можно отменить, ограничившись применением антитромбоцитарных ЛС.

НФГ рекомендован для лечения ОКС без подъемов сегмента *ST*, хотя в настоящее время нет обоснованных доказательств того, что его применение в сочетании с ацетилсалициловой кислотой улучшает исход заболевания.

Терапии НФГ присущ феномен рикошета (увеличение частоты развития тромботических осложнений вскоре после отмены ЛС). Надежные способы его профилактики до сих пор не разработаны. Предлагается постепенное уменьшение скорости инфузии препарата или подкожное его введение в течение нескольких дней перед отменой. Следует подчеркнуть, что эффективность терапии гепарином при НС доказана лишь для внутривенного способа его введения в дозах, увеличивающих показатель АЧТВ в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормальным (контрольным).

Нефракционированный гепарин в/в 2—5 сут 60—80 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД) болюсно, затем в виде инфузии с начальной скоростью 12—18 ЕД/кг/ч (максимально 1250 ЕД/ч), в последующем подбор дозы в зависимости от АЧТВ.

Дозу НФГ подбирают таким образом, чтобы АЧТВ в 1,5—2,5 раза превышало показатели, нормальные для лаборатории данного лечебного учреждения. В период подбора дозы АЧТВ определяют через 6 ч после каждого введения ЛС; при устойчивых терапевтических значениях показателя — 1 раз/сут.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) характеризуются большей простотой применения (вводятся подкожно, нет необходимости в специальном лабораторном контроле).

Показано, что НМГ не имеют преимуществ перед НФГ, кроме того, их длительное применение повышает риск развития тяжелых кровотечений.

В сочетании с ацетилсалициловой кислотой НМГ повышают эффективность лечения. В одном из исследований было доказано, что эноксапарин натрия более эффективно, чем НФГ, снижает частоту развития комбинированного неблагоприятного исхода — смертности, частоты развития ИМ и рефрактерной стенокардии.

*Надропарин кальций в/в болюсно
86 анти-Ха МЕ/кг, сразу вслед
за этим п/к по 86 анти-Ха МЕ/кг
2 р/сут, 2—8 сут **или**
Эноксапарин натрий 3000 анти-Ха МЕ
(30 мг) болюсно, сразу вслед за этим
п/к 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг
2 р/сут, 2—8 сут **или**
Далтепарин натрий п/к 120 анти-Ха
ЕД/кг (но не более 10 000 анти-Ха
ЕД) 2 р/сут, 2—8 сут **или**
Эноксапарин натрий п/к 100
анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 р/сут,
2—8 сут.*

Сроки лечения гепарином, как правило, зависят от длительности пребывания больного в блоке интенсивной терапии (т.е. от сроков исчезновения симптомов стенокардии). Более длительная терапия показана при рецидивах стенокардии, невозможности проведения операции реваскуляризации миокарда или в качестве подготовки перед ее проведением.

Прямые ингибиторы тромбина. Ни один из препаратов данной группы не ре-

комендован для лечения ОКС. Применение гирудина одобрено лишь при развитии тромбоцитопении, обусловленной введением гепарина.

Антикоагулянты непрямого действия показаны при фибрилляции предсердий, наличии протезов клапанов сердца. Их место во вторичной профилактике ОКС без подъемов сегмента *ST* пока не определено.

Тромболитическая терапия

Тромболитические ЛС не рекомендованы для лечения ОКС без подъема сегмента *ST*, так как повышают риск смерти.

Противоишемическая терапия

Применение β -блокаторов

ББ рекомендуется назначать всем больным с ОКС без подъемов сегмента *ST* в отсутствие противопоказаний. У больных из группы высокого риска, особенно с сохраняющейся ишемией миокарда, первую дозу препарата предпочтительно ввести внутривенно. Принцип дозирования: постепенное увеличение дозы до достижения целевой ЧСС, устранения симптомов НС или появления тяжелых побочных реакций. ЧСС необходимо поддерживать на уровне 50—60/мин в покое.

Противопоказания:

- ЧСС менее 50/мин;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- тяжелая левожелудочковая недостаточность;
- наличие признаков периферической гипоперфузии;
- длительность интервала $P-Q > 0,24$ с;
- АВ-блокада II и III степени (в отсутствие функционирующего искусственного водителя ритма);
- бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе;
- выраженная ишемия нижних конечностей.

Начать лечение ББ можно и в более поздние сроки заболевания, после исчезновения ряда противопоказаний, имевшихся в остром периоде (выраженной брадикардии, быстро проходящих блокад, артериальной гипотонии, острых проявлений СН). При этом ЛС назначают внутрь, начиная с более низких доз, которые увеличивают медленно и осторожно.

Критерии прекращения увеличения дозы:

- ЧСС менее 50/мин;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или ухудшение состояния пациента при снижении АД;
- выраженные нарушения внутрисердечной проводимости;
- появление или усугубление симптомов СН;
- возникновение бронхообструкции (требуется отмена).

Данных о предпочтительности применения того или иного ББ при ОКС нет.

Сначала в/в, затем внутрь:

*Атенолол в/в 5 мг, при хорошей переносимости повторно через 5 мин, через 1–2 ч внутрь 50–100 мг, затем внутрь 50–100 мг 1–2 р/сут, при необходимости 400 мг/сут и более, неопределенно долго **или***

*Метопролол в/в 5 мг, при хорошей переносимости каждые 5 мин до суммарной дозы 15 мг, через 15 мин внутрь 50 мг, затем внутрь 50 мг 4 р/сут 2 сут, в последующем 100 мг 2 р/сут, при необходимости 300 мг/сут и более, неопределенно долго **или***

Пропранолол в/в 0,5–1 мг, при хорошей переносимости через 1–2 ч внутрь 40–80 мг 4 р/сут, через 2–3 сут внутрь 80 мг 3 р/сут, при необходимости 360–400 мг/сут и более, неопределенно долго.

Внутривенное введение ББ осуществляют под контролем АД и ЧСС, с учетом состояния внутрисердечной проводимости, наличия или отсутствия признаков СН и бронхоспазма. Введение следующего внутривенного болюса возможно при хорошей переносимости предыдущего.

В зависимости от динамики симптомов и ЧСС можно использовать более высокие дозы ЛС (например, при сохранении стенокардии у больных без выраженного снижения сократительной функции ЛЖ).

Применение ББ у больных с выраженной сократительной дисфункцией ЛЖ, небольшим количеством свистящих хрипов в легких, ХОБЛ в анамнезе.

В таких ситуациях требуется особая осторожность. Лечение целесообразно начинать с низких доз ББ короткого действия (лекарственные формы метопролола непродолжительного действия):

■ *Метопролол в/в 2,5 мг за 1–2 мин.*

При хорошей переносимости терапии переходят на прием других ББ:

■ *Метопролол внутрь в начальной дозе 12,5 мг.*

Нитраты

Нитраты назначают для устранения ишемии миокарда. Оптимальная длительность и интенсивность курса лечения не установлены.

С целью быстрого купирования симптомов стенокардии применяют нитроглицерин:

■ *Нитроглицерин п/я или в виде аэрозоля (спрея) 0,3–0,6 мг 3 раза с интервалом 5 мин.*

При сохранении ишемии миокарда, повторном появлении или сохранении признаков острой СН препарат вводят внутривенно:

■ *Нитроглицерин в/в в виде инфузии с начальной скоростью 10 мкг/мин и удвоением дозы каждые 3–5 мин вплоть до развития артериальной гипотонии или уменьшения выраженности клинических проявлений (в отсутствие ответной реакции на введение ЛС в дозе 20 мкг/мин, дозу повышают каждый раз на 10–20 мкг/мин; при развитии артериальной гипотонии дозу увеличивают менее интенсивно).*

Увеличение дозы прекращают при уменьшении или устранении симптомов НС, а также развитии побочных эффектов (артериальной гипотонии, головной боли).

При длительной внутривенной инфузии нитроглицерина (более 24 ч) может возникнуть толерантность к гемодинамическому действию нитратов. Для ее преодоления требуется увеличение дозы. Если боль или другие признаки ишемии миокарда не возникают в течение 12—24 ч, скорость инфузии уменьшают и переходят на непарентеральные лекарственные формы с соблюдением достаточных «безнитратных» интервалов.

■ *См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».*

Противопоказания:

- выраженная сократительная дисфункция правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки;
- гиповолемия;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- ЧСС менее 50/мин;
- выраженная тахикардия;
- применение силденафила в предшествующие 24 ч.

Антагонисты кальция

ЛС этой группы используют очень редко.

Показания:

- дилтиазем или верапамил применяют при невозможности назначения ББ в отсутствие СН, выраженного нарушения сократительной способности ЛЖ, тяжелых нарушений АВ-проводимости и функции синусно-предсердного узла;
- производные дигидропиридина назначают в сочетании с ББ и нитратами для лечения упорной стенокардии;
- ЛС данной группы показаны для лечения вазоспастической стенокардии.

Производные дигидропиридина не следует назначать без ББ. Необходимо избегать применения коротко действующих производных дигидропиридина.

■ *См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛС этой группы показаны больным с СН, систолической дисфункцией ЛЖ (фракцией выброса менее 40%), сохраняющей-ся АГ, СД.

Другие ЛС

Гиполипидемические ЛС (статины, в отдельных случаях фибраты) применяют у больных с гиперлипидемией.

■ *См. гл. 22. «Атеросклероз. Нарушения липидного обмена».*

Лечение нужно начинать в максимально более ранние сроки с учетом уровня холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (или общего ХС) в анализе крови при поступлении, если больной госпитализирован вскоре после начала болевого приступа. Целесообразность более широкого назначения гиполипидемических ЛС уточняется.

Морфин применяют при неэффективности повторного сублингвального приема нитроглицерина, острой СН, выраженном возбуждении.

■ *См. гл. 21. «Инфаркт миокарда» (особенности терапии данным ЛС).*

Оценка эффективности лечения

Об эффективном лечении ОКС без подъемов сегмента *ST* свидетельствует исчезновение ишемии миокарда, предотвращение ИМ и смерти. Дополнительным свидетельством является отсутствие новых эпизодов обострения ИБС.

Для эффективной терапии НФГ важно поддержание АЧТВ в границах терапевтического диапазона; в отдельных случаях для подбора дозы гепарина требуется определение анти-Ха активности крови. Индивидуальный подбор дозы антитромботических ЛС с помощью других лабораторных показателей в настоящее время не рекомендуется.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения, связанные с применением ЛС при ОКС без подъемов сегмента *ST*, не являются специфическими для данного заболевания.

Риск развития кровотечения повышается при комбинированном применении различных антитромботических ЛС (осо-

бенно при добавлении к лечению блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). В этих случаях доза НФГ, вводимая болюсно во время ЧКВ, не должна превышать 70 ЕД/кг (при целевом активированном времени свертывания крови, равном 200 с). До принятия решения о сочетанном назначении антитромботических ЛС необходимо сопоставить преимущества такой терапии и риск возникновения тяжелых кровотечений у каждого конкретного больного.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частые ошибки при назначении антитромботических ЛС:

- отказ от назначения ЛС с доказанным положительным влиянием на прогноз, замена их малоизученными или недостаточно эффективными ЛС;
- введение фибринолитика (кроме случаев развивающегося ИМ с подъемом сегмента ST);
- болюсное введение НФГ п/к или в/в без контроля АЧТВ;
- отказ от применения клопидогрела в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой и гепарином (особенно у больных из группы высокого риска).

Прогноз

Прогноз зависит от тяжести ОКС, своевременности и адекватности лечения, доступности инвазивных вмешательств для больных из группы высокого риска.

В 2000—2001 гг. 6-месячная смертность больных с ОКС без подъемов сегмента ST в странах Западной Европы составляла 12%. По данным Российского регистра, за тот же промежуток времени смертность во время пребывания в стационаре больных с ОКС без подъемов сегмента ST и симптомами острой ишемии миокарда в предшествующие 24 ч, получавших фармакотерапию, составила 3,8%; развитие ИМ отмечено у 16,5% больных, стенокардия возобновилась у каждого четвертого.

При вторичной НС прогноз часто хуже, чем в отсутствие явной внешней причины обострения ИБС.

Литература

1. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. Приложение к журналу «Кардиология» № 10, 2001.
2. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002.
3. Antman E.M., Cohen M., Radley D., et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable Angina/Non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602—8.
4. Antman E.M., Cohen M., McCabe C., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 308—14.
5. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinke E.P., et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593—601.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71—86.
7. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article: a report of the Ameri-

- can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893–900.
8. Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R., et al. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups. *Circulation*. 2002; 106: 1622–26.
 9. Cairns J.A., Singer J., Gent M., et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can. J. Cardiol.* 1989; 5: 239–46.
 10. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart. J.* 2002; 23: 1190–201.
 11. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936–42.
 12. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 242–250, 310–318.
 13. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
 14. Oler A., Whooley M.A., Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811–15.
 15. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 2767–71.
 16. Theroux P., Ouimet H., McCans J., et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–11.
 17. Theroux P., Waters D., Qiu S., et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*. 1993; 88: 2045–8.
 18. Theroux P., Ouimet H., McCans J., et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–11.
 19. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
 20. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. *Eur. Heart. J.* 2002; 23: 1809–40.

Глава 21. Инфаркт миокарда

Указатель описаний ЛС

Антагонисты кальция

Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638

Антагонисты опиоидных рецепторов

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680
Клопидогрел	
Тиклопидин	785

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588
Лидокаин	

Антикоагулянты

Аценокумарол	606
Варфарин	
Варфарин Никомед	617
Гепарин натрий	626
Гепарин нефракционированный (стандартный)	
Далтепарин натрий	636
Надропарин кальция	718
Эноксапарин натрий	839
Клексан	682

β-блокаторы

Атенолол	599
Бисопролол	612
Конкор	686
Карведилол	678
Акридилол	584
Метопролол	706
Метокард	704
Пропранолол	762

Ингибиторы АПФ

Каптоприл	676
Капотен	674
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Периндоприл	747
Престариум	756
Рамиприл	767
Трандолаприл	789
Эналаприл	828
Инворил	659
Рениприл	768
Эднит	828
ЭналаприлГЕКСАЛ	832
Энам	836
Энаренал	837
Эналаприл/гидрохлоротиазид	
Рениприл ГТ	769

Нитраты

Нитроглицерин	730
Нитрокор спрей	733
Тринитролонг	793

Фибринолитики

Алтеплаза	
Проурокиназа	
Пуринолаза	765
Ретеплаза*	
Стрептокиназа	
Тенектеплаза*	

Общие принципы лечения	265
Инфаркт миокарда в ранние сроки заболевания	266
Инфаркт миокарда в более отдаленные сроки	270
Желудочковые аритмии	272
Брадиаритмии	272
Острая сердечная недостаточность	272

Инфаркт миокарда (ИМ) — заболевание, обусловленное острым нарушением коронарного кровотока, приводящим к возникновению ишемии миокарда с последующим образованием некроза. Как правило, ИМ осложняет течение ишемической болезни сердца.

Эпидемиология

Заболеваемость ИМ увеличивается с возрастом. Наиболее часто он возникает у мужчин среднего и пожилого возраста и женщин в постменопаузе. За последние 20 лет смертность от ИМ во многих западных странах снизилась.

Классификация

С практической точки зрения представляется важным выделение двух клинических вариантов ИМ:

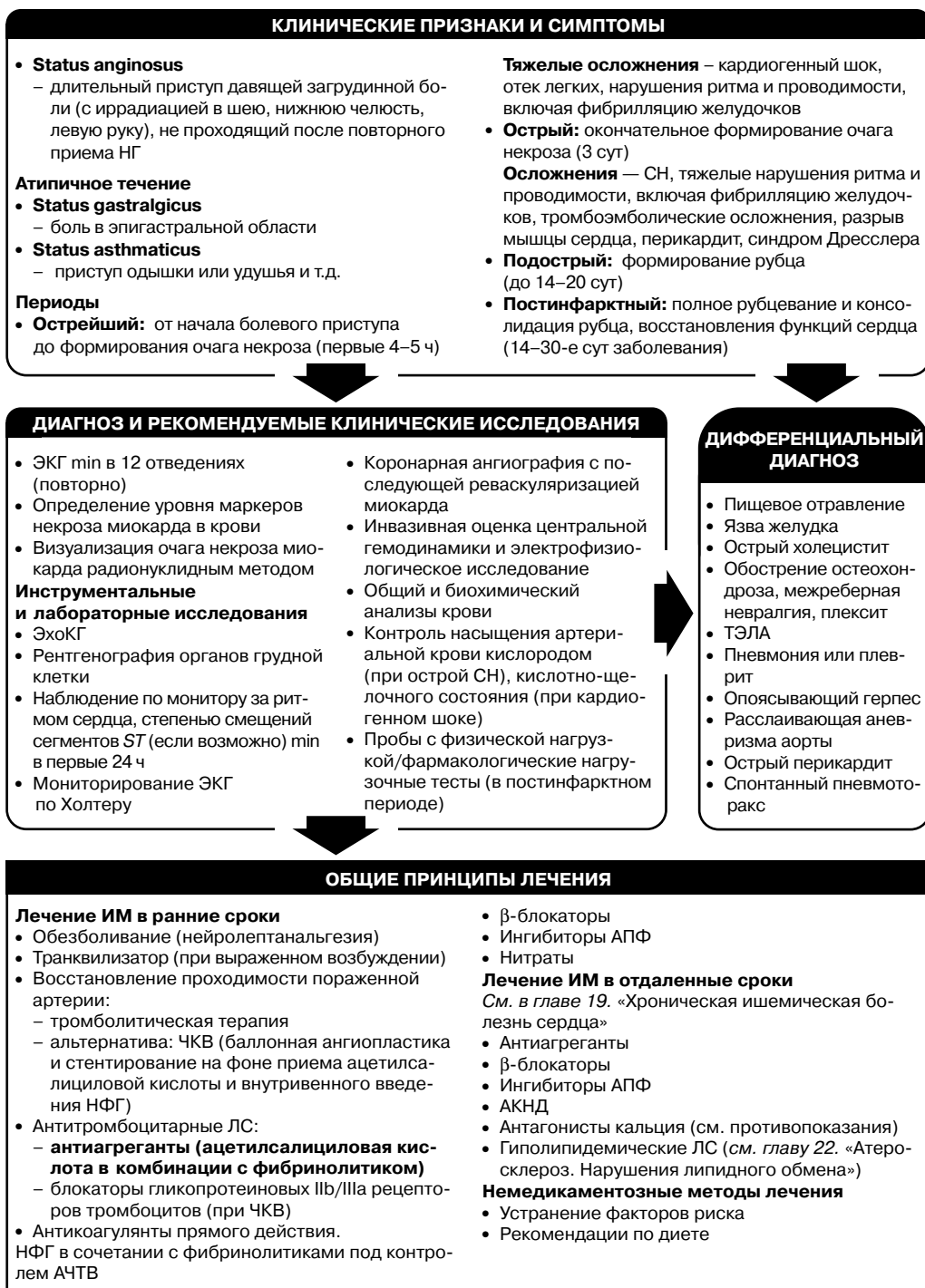
- **ИМ с подъемами сегмента ST** или остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ;
- **ИМ без подъемов сегмента ST**, когда симптомы не сочетаются со стойкими подъемами сегментов ST или блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. С учетом общности патогенеза, подходов к лечению и трудностей при проведении дифференциального диагноза эту форму ИМ и нестабильную стенокардию в ранние сроки заболевания объединяют общим понятием «**острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегментов ST**».

Приведенная классификация позволяет быстро выбрать оптимальный метод лечения в ранние сроки заболевания.

Варианту ИМ с подъемами сегмента ST соответствует развивающийся крупноочаговый ИМ, основной причиной которого является тромботическая окклюзия эпикардиальной коронарной артерии. Поэтому основной способ лечения состоит в скорейшем восстановлении кровотока по пораженной артерии, поддержании ее проходимости и борьбе с повторной окклюзией.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

инфаркт миокарда



В данной главе описываются подходы к ведению больных именно с таким вариантом острого ИМ.

Острый ИМ, не сопровождающийся появлением стойких подъемов сегмента *ST* или блокады левой ножки пучка Гиса, описывается в главе 20. «Нестабильная стенокардия».

В зависимости от **размеров очага некроза** выделяют:

- трансмуральный ИМ;
- крупноочаговый ИМ;
- мелкоочаговый ИМ.

В зависимости от **сформировавшихся изменений на ЭКГ** выделяют:

- ИМ с формированием патологических зубцов Q;
- ИМ без формирования патологических зубцов Q.

В зависимости от **локализации очага некроза** выделяют:

- ИМ передней стенки левого желудочка;
- ИМ боковой стенки левого желудочка;
- ИМ верхушки сердца;
- ИМ задней стенки левого желудочка (задний, нижний);
- ИМ межжелудочковой перегородки;
- ИМ правого желудочка;
- ИМ предсердий.

Этиология и патогенез

Причины развития ИМ:

- в подавляющем большинстве случаев — кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку или нарушение ее целостности с последующим формированием в этой области окклюдующего тромба, богатого фибрином;
- длительный спазм коронарных артерий;
- несоответствие притока крови по коронарным сосудам возросшей потребности миокарда в кислороде.

Размеры зоны некроза определяются:

- уровнем поражения коронарного русла;
- длительностью и стойкостью окклюзии коронарной артерии;
- состоянием коллатеральных связей в системе коронарных сосудов;
- сопутствующим спазмом коронарных сосудов;

- степенью и объемом нарушения микроциркуляции в мышце сердца.

Как правило, участок миокарда вокруг формирующегося очага некроза по условиям метаболизма и функционирования находится в промежуточном состоянии между интактным миокардом и некротически измененными кардиомиоцитами. Его судьба во многом зависит от состояния коллатеральных связей, спазма коронарных сосудов и выраженности нарушений микроциркуляции. При улучшении коронарного кровотока возможно восстановление нормальной жизнеспособности этой зоны. Характер и степень поражения миокарда во многом зависят от длительности прекращения кровотока по коронарной артерии.

При восстановлении кровотока:

- через 15 мин обычно полностью сохраняется жизнеспособность миокарда;
- через 30 мин, как правило, наблюдается гибель отдельных кардиомиоцитов в субэндокардиальных отделах мышцы сердца;
- через 60 мин некротические изменения чаще всего локализуются во внутренней трети миокарда;
- через 3 ч подвергается некрозу средний слой миокарда;
- через 6 ч, как правило, формируется очаг трансмурального некроза.

Таким образом, развивающийся ИМ с электрокардиографическими признаками трансмуральной ишемии в конечном итоге не всегда является крупноочаговым. При быстрой ликвидации окклюзии коронарной артерии размер очага некроза может оказаться незначительным, а иногда некроз нельзя выявить даже с помощью чувствительных методов биохимической диагностики.

Клинические признаки и симптомы

В типичном случае ИМ начинается с характерного длительного приступа давящей загрудинной боли с возможной иррадиацией в шею, нижнюю челюсть, левую руку, не проходящего после повторного

приема нитроглицерина (*status anginosus*). Диагностические затруднения обычно возникают при атипичном или стертом течении заболевания. Так, вместо характерного *status anginosus* возможно возникновение боли в эпигастральной области (*status gastralgicus*), приступа одышки или удушья (*status asthmaticus*). Первыми проявлениями болезни могут стать тяжелые нарушения ритма сердца, потеря сознания и т.д.

Соответственно изменениям, происходящим в мышце сердца при окклюзии коронарной артерии, в клинической картине заболевания выделяют четыре периода.

Острейший период — от начала болевого приступа до формирования очага некроза (первые 4—5 ч заболевания). Это наиболее опасный период, когда чаще всего возникают тяжелые осложнения (кардиогенный шок, отек легких, нарушения ритма и проводимости, включая фибрилляцию желудочков).

Острый период соответствует времени окончательного формирования очага некроза (первые 3 сут заболевания). В этот период сохраняется опасность возникновения острой сердечной недостаточности (СН), тяжелых нарушений ритма и проводимости, включая фибрилляцию желудочков. Появляется опасность возникновения тромбоэмболических осложнений, разрыва мышцы сердца, развития перикардита, синдрома Дресслера.

Подострый период соответствует периоду формирования рубца и продолжается вплоть до 14—20-х суток от начала заболевания. Его продолжительность определяется размером и характером поражения мышцы сердца, а также сопутствующими осложнениями.

Постинфарктный период — время полного рубцевания и консолидации рубца, восстановления нарушенных функций сердца и его компенсаторных возможностей. Обычно он соответствует 14—30-м суткам заболевания. Продолжительность данного периода зависит от размеров ИМ и характера течения заболевания. Частота развития осложнений (включая СН, формирование аневризмы сердца, синдром Дресслера) невелика.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для подтверждения взаимосвязи между клиническими проявлениями и острой ишемией миокарда, выявления некроза миокарда, определения его размеров и локализации применяют следующие диагностические методы:

- ЭКГ минимально в 12 отведениях (должна проводиться как можно раньше после обращения пациента за помощью и оцениваться повторно на протяжении достаточно длительного времени);
- однократное или повторное определение уровня **маркеров некроза миокарда** в крови (миоглобин, общая креатинфосфокиназа (КФК) и ее МВ-фракция, сердечный тропонин Т или I);
- визуализация очага некроза миокарда радионуклидным методом с помощью пирофосфата, меченного ⁹⁹Tc.

Наличие некроза (инфаркта) миокарда устанавливают на основании сочетания симптомов заболевания с появлением патологических зубцов Q на ЭКГ и/или проходящим повышением уровня маркеров ИМ в крови.

К диагностически значимым изменениям уровней маркеров ИМ в крови относят:

- увеличение уровня сердечного тропонина Т или I в крови выше верхней границы нормы, начиная с первых суток после начала заболевания (если при первом определении уровень сердечного тропонина не был повышен, анализ нужно повторить не ранее чем через 6 ч);
- увеличение уровня МВ-фракции КФК в крови выше верхней границы нормы при двух последовательных определениях с интервалом в несколько часов или превышение более чем в 2 раза верхней границы нормы в первые часы от начала заболевания;
- превышение нормального уровня общей КФК в крови в 2 раза и более (данное исследование выполняют, если определение сердечных тропонинов или МВ-фракции КФК невозможно).

Быстро повышающиеся уровни менее специфичных маркеров ИМ (миоглобин) могут служить первоначальным ориенти-

ром, однако в дальнейшем наличие некроза миокарда необходимо подтвердить с помощью изменения уровней других, более надежных биомаркеров. Характерным для ИМ является повышение уровня биомаркера с последующим его снижением. Повышенный уровень сердечных тропонинов в крови сохраняется достаточно долго (примерно 10—14 сут), и в эти сроки он мало подходит для диагностики рецидива ИМ.

При ИМ применяют также следующие инструментальные и лабораторные исследования:

- эхокардиографию (ЭхоКГ);
- рентгенографию органов грудной клетки;
- наблюдение по монитору за ритмом сердца, степенью смещений сегментов *ST* (если возможно, как минимум, в первые 24 ч);
- мониторингирование ЭКГ по Холтеру (при необходимости);
- коронарную ангиографию с возможной последующей реваскуляризацией миокарда (при необходимости);
- инвазивную оценку параметров центральной гемодинамики и электрофизиологическое исследование (при необходимости);
- определение уровня гемоглобина, гематокрита, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания в крови лейкоцитов (с подсчетом лейкоцитарной формулы), тромбоцитов, калия, уровня креатинина;
- контроль насыщения артериальной крови кислородом (при острой СН), кислотно-щелочного состояния крови (при кардиогенном шоке);
- пробы с физической нагрузкой (велозргометрия, тредмил) или фармакологические нагрузочные тесты (применяют в постинфарктном периоде для определения дальнейшей тактики лечения).

Дифференциальный диагноз

ИМ необходимо дифференцировать от следующих заболеваний:

- пищевое отравление;

- язва желудка;
- острый холецистит;
- обострение остеохондроза, межреберная невралгия, плексит;
- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
- пневмония или плеврит;
- опоясывающий герпес;
- расслаивающая аневризма аорты;
- острый перикардит;
- спонтанный пневмоторакс.

Для проведения дифференциальной диагностики важен тщательный анализ клинических проявлений, данных физического обследования, характера изменений ЭКГ. Существенную помощь могут оказать ультразвуковое исследование сердца, рентгенография органов грудной клетки, лабораторные данные (уровни гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, биохимических маркеров некроза миокарда). В сложных случаях требуются динамическое наблюдение за больным и применение дополнительных методов обследования.

Общие принципы лечения

Основные направления лечения ИМ включают:

- восстановление нарушенного коронарного кровотока и поддержание проходимости пораженной коронарной артерии;
- ограничение протяженности очага поражения;
- профилактику и лечение угрожающих жизни осложнений.

Применяют как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения.

Немедикаментозные методы лечения

Во всех случаях необходимо устранение факторов риска:

- прекращение курения;
- нормализация массы тела;
- нормализация АД;
- поддержание нормогликемии при сахарном диабете.

К другим способам положительного влияния на прогноз относятся:

- соблюдение диеты средиземноморского типа (низкое содержание насыщенных и высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, потребление большого количества фруктов и овощей);
- использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире (до 1 г/сут).

Инфаркт миокарда в ранние сроки заболевания

Обезболивание

Обезболивание — важнейший компонент лечения ИМ. ЛС вводят только внутривенно. Применяют **анальгетики**, в том числе наркотические, нейролептики или их сочетание:

Морфин в/в медленно 4—8 мг (начальная доза), при необходимости введение повторяют по 2 мг каждые 5—10 мин до исчезновения боли (10 мг морфина разводят не менее чем в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида) или

Фентанил в/в медленно 0,05—0,1 мг

+

Дроперидол в/в медленно 5—10 мг.

При необходимости ЛС повторно вводят в более низких дозах с интервалами 5—10 мин до исчезновения боли. ЛС разводят в 20 мл 40% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в медленно со скоростью 2—3 мл/мин. Дозу дроперидола выбирают в зависимости от уровня артериального давления (АД): чем выше АД, тем более высокие дозы используют, и наоборот. Помимо обезболивания, введение морфина и сочетания анальгетика фентанила и нейролептиком дроперидолом (**нейролептанальгезия**) приводит к исчезновению тревоги, страха смерти и возбуждения. Другие ЛС, предназначенные для обезболивания, намного менее эффективны.

Редко при непроходящем выраженном возбуждении может понадобиться введение **транквилизатора**:

Диазепам в/в медленно 5—10 мг (обычно однократно).

Восстановление проходимости артерий, снабжающей кровью зону ИМ

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия — медикаментозный способ ликвидации окклюзии тромбом коронарной артерии. Она является **обязательным мероприятием при ИМ с подъемом сегмента ST**. Решающий фактор эффективности вмешательства — время начала лечения после возникновения ОКС. Наибольший эффект восстановления коронарного кровообращения, проявляющийся сохранением сократимости миокарда, исчезновением изменений на ЭКГ и симптомов острой коронарной недостаточности, достигается в тех случаях, когда от начала заболевания прошло не более 3 ч (а лучше, в течение первого «золотого» часа). Поэтому введение фибринолитика рекомендуется начинать как можно раньше, уже на догоспитальном этапе.

Показания:

- боль или дискомфорт в грудной клетке, возникшие в предшествующие 12 ч и сочетающиеся со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ не менее чем в двух смежных отведениях ($\geq 0,2$ мВ в отведениях $V_1—V_3$, $\geq 0,1$ мВ в других отведениях) или остро возникшей (предположительно остро возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса.

Противопоказания к тромболизису тесно связаны с риском развития геморрагических осложнений. В зависимости от значимости их разделяют на **абсолютные** и **относительные**.

Абсолютные противопоказания:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждение или новообразования ЦНС;
- недавняя обширная травма, операция или повреждение головы (в последние 3 нед);
- желудочно-кишечное кровотечение в последний месяц;
- геморрагический диатез;
- расслоение стенки аорты.

Относительные противопоказания:

- преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующий месяц;
 - лечение антикоагулянтами непрямого действия (АКНД);
 - беременность и 1 нед после родоразрешения;
 - нарушение целостности стенки сосудов, не поддающихся прижатию;
 - травматичные реанимационные мероприятия;
 - рефрактерная артериальная гипертензия — АГ (систолическое АД более 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 110 мм рт. ст.);
 - нарушение функции печени;
 - инфекционный эндокардит;
 - язвенная болезнь в стадии обострения.
- При наличии относительных противопоказаний вопрос о целесообразности проведения тромболитической терапии решается по результатам оценки соотношения пользы и риска в каждом конкретном случае. На практике **выбор фибринолитика** основывается на индивидуальном соотношении пользы и риска, а также доступности и стоимости ЛС.

*Алтеплаза в/в 100 мг (вводят в течение 90 мин: первые 15 мг болюсно, 50 мг инфузионно в течение 30 мин, 35 мг инфузионно в течение 60 мин) **или***

*Проурокиназа в/в 8 млн ЕД или 80 мг (вводят в течение 60 мин: первые 20 мг болюсно, 60 мг инфузионно в течение 60 мин) **или***

*Ретеплаза в/в по 10 ЕД болюсами 2 раза с интервалом 30 мин **или***

*Стрептокиназа в/в 1,5 млн ЕД (вводят в течение 30–60 мин) **или***

Тенектеплаза в/в 0,5 мг/кг за 5–10 с.

Все фибринолитики применяют в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; альтеплазу, ретеплазу, тенектеплазу и проурокиназу вводят одновременно с введением нефракционированного (стандартного) гепарина.

Чрескожное коронарное вмешательство

Данное вмешательство — альтернатива тромболитической терапии. Проблема остаточного стеноза после тромболити-

ческой терапии является чрезвычайно важной, так как частота возникновения повторных окклюзий в первые 2–3 нед после успешного тромболиза достигает 8–12%, а в течение 1-го года наблюдения — 15–25%. Кроме того, оптимальный уровень коронарного кровотока к 90-й минуте тромболиза отмечается лишь у 50–60% больных. Поэтому в последние годы все шире используют инвазивные способы восстановления коронарного кровотока: баллонную ангиопластику и стентирование, объединяемые общим термином «чрескожное коронарное вмешательство» (ЧКВ). Располагая современным оборудованием, полноценного восстановления коронарного кровотока с помощью ЧКВ можно достичь в 90% случаев. Кроме того, геморрагические осложнения при ЧКВ встречаются в 10 раз реже, снижаются также частота развития повторного ИМ и смертность (по сравнению с результатами тромболитической терапии).

ЧКВ предпочтительнее тромболитической терапии, если имеется возможность его выполнения опытной командой в течение 90 мин после развития симптомов острого ИМ.

ЧКВ проводят на фоне приема ацетилсалициловой кислоты и внутривенного введения НФГ.

Антиагрегантная терапия

Антиагреганты (антитромбоцитарные ЛС) назначают всем пациентам с предполагаемым ИМ, не имеющим противопоказаний. Лечение нужно начать как можно раньше. **Комбинированное применение ацетилсалициловой кислоты и фибринолитика является «золотым стандартом» лечения ИМ с подъемом сегмента ST.** Кроме того, прием ацетилсалициловой кислоты в течение длительного времени после перенесенного ИМ снижает риск развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений на 25%.

Ацетилсалициловая кислота внутрь однократно 160–325 мг (разжевывать и проглотить таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой).

Затем внутрь неопределенно долго (таблетки, покрытые или не покрытые кишечнорастворимой оболочкой):

Ацетилсалициловая кислота
75—160 мг 1 р/сут.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана при обострении язвенной болезни, продолжающемся тяжелом кровотечении, геморрагическом диатезе.

Применение **блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов**, безусловно, представляется перспективным, так как после успешного тромболизиса позволяет «прикрыть» активированные IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов, экспонированные на поверхности остаточного тромба и тем самым ограничить его рост. Тем не менее убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать ЛС этого класса для использования одновременно с тромболитической терапией, нет. Согласно современным представлениям, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов показаны больным с ИМ в тех случаях, когда восстановление коронарного кровотока осуществляется с помощью ЧКВ.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянты прямого действия при ИМ применяются для повышения эффективности тромболитической терапии, предупреждения новой окклюзии коронарной артерии тромбом, профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

Однозначного мнения о целесообразности добавления НФГ к тромболитической терапии и терапии ацетилсалициловой кислотой в настоящее время нет, прежде всего, из-за повышения риска развития геморрагического инсульта (особенно у больных с АГ и в случае применения тканевого активатора плазминогена). В настоящее время **НФГ применяют в сочетании с альтеплазой, ретеплазой, тенектеплазой и проурокиназой**; он не является обязательным компонентом лечения при использовании стрептокиназы. Терапию препаратами гепарина проводят под

контролем АЧТВ (должно составлять 90 с и менее).

Для предупреждения артериальных тромбоэмболий НФГ назначают при обширном или переднем ИМ, выраженном снижении сократительной функции левого желудочка или СН, предшествующих эпизодах артериальных тромбоэмболий, тромбе в полости левого желудочка, фибрилляции предсердий (ФП) даже в случаях, когда тромболитическая терапия не проводилась.

Нефракционированный гепарин в/в 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД) болюсно, затем инфузионно с начальной скоростью 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч) в течение 24—48 ч, в последующем подбор дозы в зависимости от АЧТВ.

Дозу подбирают таким образом, чтобы АЧТВ через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения НФГ в 1,5—2 раза превышало нормальное для лаборатории данного лечебного учреждения.

Антикоагулянты показаны также при наличии у больного **факторов риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА**. В случаях, когда более высокие дозы гепарина не назначены по другим показаниям, используются следующие профилактические дозы.

*Нефракционированный гепарин п/к 7500 ЕД 2 р/сут (контроль АЧТВ не требуется) по крайней мере до прекращения постельного режима **или***

*Далтепарин п/к 5000 анти-Ха ЕД 1 р/сут **или***

*Надропарин кальция п/к 2850 анти-Ха ЕД (0,3 мл) 1 р/сут **или***

Эноксапарин натрия п/к 4000 анти-Ха ЕД (40 мг) 1 р/сут.

Применение β -блокаторов

ББ способны уменьшить боль, ограничить ишемическое повреждение миокарда, предотвратить появление угрожающих жизни желудочковых аритмий, повторное возникновение ИМ и улучшить прогноз заболевания. **ББ применяют у**

всех больных, не имеющих противопоказаний. Принцип дозирования: начало лечения с малых доз и их постепенное увеличение до достижения целевой ЧСС, устранения симптомов или появления тяжелых побочных эффектов. Цель лечения — поддерживать ЧСС 50—60/мин в покое. При хорошей переносимости необходимо назначать ББ в дозах, оказывающих доказанное положительное влияние на прогноз.

Симптомные показания:

- боль, не проходящая после применения наркотических анальгетиков;
- повышение АД;
- тахикардия в отсутствие СН.

Противопоказания:

- ЧСС менее 50/мин;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- тяжелая левожелудочковая недостаточность;
- наличие признаков периферической гипоперфузии;
- длительность интервала $P-Q$ более 0,24 с;
- атриовентрикулярная (АВ-) блокада II и III степени без функционирующего искусственного водителя ритма;
- бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь в анамнезе;
- выраженная ишемия нижних конечностей.

Начать лечение ББ можно и в более поздние сроки заболевания, после исчезновения ряда противопоказаний, имевшихся в остром периоде ИМ (выраженной брадикардии, быстро проходящих блокад, артериальной гипотонии, острых проявлений СН). При этом ЛС назначают внутрь с более низких доз, которые увеличивают более медленно и осторожно.

Критерии прекращения увеличения дозы:

- ЧСС менее 50/мин;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или ухудшение состояния пациента при снижении АД;
- выраженные нарушения внутрисердечной проводимости;
- появление или усугубление СН;

- возникновение бронхообструкции (требуется отмена).

*Атенолол в/в 2,5—5 мг, при хорошей переносимости 2 раза с интервалом 10 мин, через 15 мин внутрь 50 мг, затем внутрь 100 мг/сут **или***

*Метопролол в/в по 2,5—5 мг при хорошей переносимости каждые 2—5 мин до суммарной дозы 15 мг, через 15 мин внутрь 50 мг, затем внутрь по 50 мг 4 р/сут 2 сут, в последующем по 100 мг 2 р/сут **или***

Пропранолол в/в 2—3 мг, при хорошей переносимости по 1 мг не менее чем через каждые 2 мин до суммарной дозы 0,1 мг/кг, через 1—2 ч внутрь по 40 мг 4 р/сут, через 2—3 сут внутрь по 80 мг 3 р/сут.

ББ вводят внутривенно небольшими дозами под контролем АД, ЧСС, состояния внутрисердечной проводимости, симптомов СН и признаков бронхоспазма. Введение следующего внутривенного болюса возможно при хорошей переносимости предыдущего.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Ингибиторы АПФ показаны больным с ИМ, особенно при СН, низкой фракции выброса (ФВ) или обширном поражении миокарда, не имеющим противопоказаний, начиная с первых суток заболевания.

Противопоказания:

- систолическое АД менее 100 мм рт. ст.;
- гиповолемия;
- выраженная почечная недостаточность;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность;
- непереносимость ЛС.

Лечение начинают с приема внутрь малых разовых доз, которые увеличивают постепенно, обычно достигая рекомендуемой (или максимально переносимой) дозы в течение ближайших 24—48 ч. Первоначально целесообразно использовать ЛС короткого действия (каптоприл):

Каптоприл внутрь в начальной дозе 6,25—12,5 мг, рекомендуемая доза по 50 мг 2—3 р/сут **или**

Лизиноприл внутрь в начальной дозе 2,5—5 мг, рекомендуемая доза 10 мг 1 р/сут **или**

Периндоприл внутрь в начальной дозе 2 мг, рекомендуемая доза 2—4 мг 1 р/сут **или**

Рамиприл внутрь в начальной дозе 1,25—2,5 мг, рекомендуемая доза по 5 мг 2 р/сут **или**

Трандолаприл внутрь в начальной дозе 0,5—1 мг, рекомендуемая доза 4 мг 1 р/сут **или**

Эналаприл внутрь в начальной дозе 2,5 мг, рекомендуемая доза по 10 мг 2 р/сут.

Нитраты

Нитраты назначают при наличии показаний. Их применение у всех больных с острым ИМ не приводит к уменьшению частоты неблагоприятных исходов и считается нецелесообразным.

Показания:

- стойкая или возобновляющаяся ишемия миокарда;
- острые проявления СН;
- стойкая АГ.

Нитроглицерин в/в инфузионно с начальной скоростью 5—10 мкг/мин в течение 24—48 ч.

Противопоказания:

- выраженная сократительная дисфункция правого желудочка, когда его выброс зависит от преднагрузки;
- гиповолемия;
- систолическое АД менее 90 мм рт. ст.;
- ЧСС менее 50/мин;
- выраженная тахикардия;
- применение силденафила в предшествующие 24 ч.

При необходимости дозу ЛС удваивают каждые 5—15 мин до исчезновения ишемии миокарда, получения гемодинамически значимого эффекта (уменьшение систолического АД не менее чем на 15 мм рт. ст., но не ниже 90 мм рт. ст.) или возникновения побочных реакций.

В дальнейшем при сохранении стенокардии или выраженной СН возможен

переход на прием ЛС внутрь, их доставку через кожу или слизистые оболочки с наличием периодов времени, свободных от действия нитратов.

■ *См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».*

Инфаркт миокарда в более отдаленные сроки

Длительная фармакотерапия ИМ необходима для предотвращения смерти, повторного возникновения ИМ, предупреждения и устранения возможных осложнений (таких, как нарушения ритма сердца, СН, тромбоэмболии, перикардит, синдром Дресслера) и не имеет определенной специфики.

Антиагрегантная терапия

Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин) предупреждают повторный тромбоз коронарных сосудов.

Ацетилсалициловая кислота (таблетки, покрытые или не покрытые кишечнорастворимой оболочкой) внутрь неопределенно долго 75—160 мг 1 р/сут.

При невозможности применения ацетилсалициловой кислоты из-за наличия противопоказаний или непереносимости ЛС назначают:

Клопидогрел внутрь 75 мг 1 р/сут **или**
Тиклопидин внутрь по 250 мг 2 р/сут.

Из-за достаточно высокой частоты побочных эффектов тиклопидин применяют реже, чем клопидогрел.

Применение β-блокаторов

ББ при хорошей переносимости применяют неопределенно долго. Положительное влияние на отдаленный прогноз ИМ доказано для ацебутолола, карведилола, метопролола, пропранолола и тимолола, однако пока нет оснований полагать, что другие препараты менее эффективны.

Карведилол внутрь неопределенно долго
по 25 мг 2 р/сут **или**

Метопролол внутрь неопределенно
долго по 200 мг/сут в 2—3 приема
или

Пропранолол внутрь неопределенно
долго по 180—240 мг/сут
в 3—4 приема.

В целом предпочтительны ББ без внутривенной симпатомиметической активности, в остальном выбор ЛС зависит от особенностей фармакокинетики и опыта врача. Цель лечения — поддерживать ЧСС 50—60/мин в покое. В зависимости от ЧСС и динамики симптомов возможно применение более высоких доз ББ (например, при сохранении стенокардии у больных без выраженного снижения сократительной функции левого желудочка).

Использование ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ не только предупреждают развитие СН, но и благоприятно влияют на прогноз. Они применяются неопределенно долго у больных с выраженной сократительной дисфункцией левого желудочка (ФВ менее 40% или индексом сократимости левого желудочка 1,2 и менее) и клиническими проявлениями СН (даже преходящими, в ранние сроки заболевания) в отсутствие противопоказаний. Целесообразность длительного применения ингибиторов АПФ у больных без тяжелого нарушения сократительной способности левого желудочка уточняется. Обычно используют рекомендуемые, а при невозможности — максимально переносимые дозы ЛС.

Каптоприл внутрь неопределенно долго
по 50 мг 3 р/сут **или**

Лизиноприл внутрь неопределенно долго
по 10 мг 1 р/сут **или**

Рамиприл внутрь неопределенно долго
по 5 мг 2 р/сут **или**

Периндоприл внутрь неопределенно
долго по 2—4 мг 1 р/сут **или**

Трандолаприл внутрь неопределенно
долго по 4 мг 1 р/сут **или**

Эналаприл внутрь неопределенно долго
по 10 мг 2 р/сут.

Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянты непрямого действия (АКНД) целесообразно назначать при непереносимости ацетилсалициловой кислоты у больных с обширным передним ИМ, тромбозом полости ЛЖ, при ФП и наличии протезов клапанов сердца. Комбинированное применение АКНД и ацетилсалициловой кислоты не рекомендуется из-за высокого риска развития кровотечений.

Варфарин внутрь 2,5—5,0 мг/сут
(начальная доза), затем средняя под-
держивающая доза 2,5—10 мг/сут

или

Аценокумарол внутрь 2—4 мг/сут
(начальная доза), затем средняя
поддерживающая доза
1—4 мг/сут.

Средние поддерживающие дозы АКНД подбирают с учетом МНО, значение которого должно составлять от 2,5 до 3,5.

Длительность применения ЛС зависит от конкретной клинической ситуации и составляет от 3—6 мес (при наличии тромба, выступающего в полость левого желудочка) до неопределенно долгого времени (вторичная профилактика ИМ, сохраняющаяся ФП).

Использование антагонистов кальция

Антагонисты кальция широко применять не следует.

Показания:

- дилтиазем или верапамил — при невозможности применения ББ в отсутствие СН, выраженного нарушения сократительной способности левого желудочка, тяжелых нарушений АВ-проводимости и функции синусно-предсердного узла;
- невозможность адекватной фармакотерапии стенокардии или АГ другими ЛС.

■ См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца» (принципы назначения).

Следует избегать применения короткодействующих производных дигидропиридина.

Гиполипидемическая терапия

Гиполипидемические ЛС (статины, в отдельных случаях фибраты) применяют у больных с гиперлипидемией.

■ См. гл. 22. «Атеросклероз. Нарушения липидного обмена».

Ориентиром может служить содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (или общего холестерина) в крови при поступлении, если больной госпитализирован вскоре после болевого приступа.

Желудочковые аритмии

У всех больных ИМ необходимо поддерживать нормальный уровень калия и магния в крови. При пароксизмах устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков требуется немедленное устранение с помощью электрического разряда, однако это не предупреждает их повторное возникновение. При возобновляющихся пароксизмах устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков применяют внутривенно атиенолол, метопролол или пропранолол (см. выше) либо:

Амиодарон в/в инфузионно 5 мг/кг в течение первого часа, затем инфузионно 900—1200 мг/сут **или**

Лидокаин в/в 1 мг/кг болюсно, затем по 0,5 мг/кг болюсно каждые 8—10 мин до суммарной дозы 4 мг/кг или инфузионно со скоростью 1—3 мг/мин до стойкого исчезновения аритмии.

Брадиаритмии

Синусовая брадикардия или АВ-блокада II степени типа Мобитц-1 с артериальной гипотонией, ишемией миокарда, появлением или утяжелением СН, высказывающимися желудочковыми аритмиями.

Атропин в/в 0,3—0,5 мг, при необходимости повторно с интервалами 5—10 мин до суммарной дозы 1,5—2 мг.

При недостаточном эффекте показана электрокардиостимуляция.

АВ-блокада II степени типа Мобитц-2, полная поперечная блокада.

Метод выбора — электрокардиостимуляция.

Профилактическая установка электрода в полость правого желудочка с присоединением электрокардиостимулятора, работающего в режиме «при необходимости» показана при возникновении двух- или трехпучковой блокады проведения.

Острая сердечная недостаточность

Данное осложнение возникает в тех случаях, когда нагрузка на сердце превышает его способность совершать необходимую работу. Как правило, имеется прямая зависимость между обширностью ИМ и развитием острой СН. Острая СН может развиваться и при небольших поражениях миокарда, если ИМ возникает в измененной мышце сердца, обычно в связи с перенесенными в прошлом инфарктами. Нередко СН развивается на фоне гипертонического криза. Она часто сопровождается инфарктом папиллярных мышц сердца.

Медикаментозное лечение острой СН при ИМ не отличается от тех принципов и схем, которые обычно используются для лечения данного состояния. Восстановление кровотока по сосуду, снабжающему зону ИМ, повышает выживаемость больных. В тяжелых случаях существенную помощь может оказать внутриаортальная баллонная контрпульсация. В процессе лечения тяжелой СН важен инвазивный контроль за состоянием центральной гемодинамики.

Умеренная и тяжелая СН, отек легких

Цель лечения — уменьшить давление в капиллярах легких. Основные лечебные мероприятия:

- скорейшее восстановление кровотока по тромбированной коронарной артерии (тромболитическая терапия, ЧКВ);
- подача кислорода через носовые катетеры или маску (в тяжелых случаях может потребоваться искусственная вентиляция легких — ИВЛ).

При сохраняющейся боли, удушье, отеке легких показаны:

Морфин в/в медленно 4—8 мг (начальная доза), при необходимости введение ЛС повторяют по 2 мг каждые 5—10 мин до исчезновения боли (10 мг морфина разводят не менее чем в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида)

+

Нитроглицерин с начальной скоростью 5—10 мкг/мин; при необходимости дозу удваивают каждые 5—15 мин до получения желаемого гемодинамического эффекта (уменьшения систолического АД не менее чем на 15 мм рт. ст., но не ниже 90 мм рт. ст., снижения давления заклинивания легочной артерии менее 20 мм рт. ст., достижения сердечного выброса более 2 л/мин/м²) или возникновения побочных реакций

+

Фуросемид 20—60 мг, при необходимости повторно с интервалами 1—4 ч.

При артериальной гипотонии, а также преобладании застойных явлений в легких вводят добутамин:

Добутамин в/в инфузионно с начальной скоростью 2,5 мкг/кг/мин, при необходимости увеличение дозы с интервалом 5—10 мин до гемодинамического улучшения или достижения дозы 10 мкг/мин.

При артериальной гипотонии, а также признаках нарушения перфузии почек показано введение допамина:

Допамин в/в инфузионно 2,5—5 мкг/кг/мин.

В отсутствие противопоказаний назначают ингибиторы АПФ:

Каптоприл внутрь в начальной дозе 6,25—12,5 мг, рекомендуемая доза по 50 мг 2—3 р/сут **или**

Лизиноприл внутрь в начальной дозе 2,5—5 мг, рекомендуемая доза 10 мг 1 р/сут **или**

Периндоприл внутрь в начальной дозе 2 мг, рекомендуемая доза 2—4 мг 1 р/сут **или**

Рамиприл внутрь в начальной дозе 1,25—2,5 мг, рекомендуемая доза по 5 мг 2 р/сут **или**

Трандолаприл внутрь в начальной дозе 0,5—1 мг, рекомендуемая доза 4 мг 1 р/сут **или**

Эналаприл внутрь в начальной дозе 2,5 мг, рекомендуемая доза по 10 мг 2 р/сут.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — клинический синдром, при котором наряду с артериальной гипотонией (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) имеются признаки сниженной перфузии органов и тканей (бледность и похолодание кожных покровов с повышенным потоотделением, олигоанурия, вялость и заторможенность). Основным механизмом развития кардиогенного шока при ИМ является критическое падение минутного объема сердца, которое не компенсируется повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Причины кардиогенного шока при ИМ:

- значительное уменьшение функционирующего миокарда (истинная форма);
- рефлекторные влияния на работу сердца и тонус периферических сосудов (рефлекторная форма);
- тахи- и брадиаритмии (аритмогенная форма).

При лечении шока первоначально необходимо выявить и устранить ряд **предрасполагающих факторов**.

■ Гиповолемия:

Натрия хлорид в/в инфузионно (быстро) 0,9% раствор, 500 мл.

При необходимости ЛС вводят повторно до повышения систолического АД, появления или усугубления застоя в легких, достижения давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и более.

- **Вазовагальная реакция** (сочетание артериальной гипотонии и брадикардии). Внутривенно вводят обезболивающие ЛС (см. выше) в сочетании с атропином:

Атропин в/в 0,3–0,5 мг, при необходимости повторно с интервалами 5–10 мин до суммарной дозы 1,5–2 мг.

- **Тахикардия** (лечение зависит от вида аритмии, часто требуется электроимпульсная терапия).
- **Брадикардия** (чаще всего показана электрокардиостимуляция).
- **Электролитные нарушения.**
- **Побочные действия ЛС.**

Истинный кардиогенный шок

Фармакотерапия истинной формы кардиогенного шока менее перспективна. В принципе она должна заключаться, с одной стороны, в повышении сократительной способности сохранившегося миокарда, с другой стороны, в повышении ОПСС.

В отсутствие функциональной активности значительной части миокарда обеспечить достаточно эффективное повышение сократительной способности сердца крайне трудно. Сложности появляются и при повышении ОПСС ввиду того, что повышение АД и увеличение притока крови к сердцу должны соответствовать его возможности. Избыточное повышение периферического сопротивления сосудов может приводить к истощению функциональных возможностей сердечной мышцы. Вот почему при назначении средств, повышающих периферическое сопротивление сосудов, необходимы постоянный контроль и осторожность:

- Скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии (тромболитическая терапия, ЧКВ, коронарное шунтирование). Предпочтительнее инвазивные способы реваскуляризации миокарда, которые считаются оправданными в течение 48 ч после возникновения ИМ и вплоть до 18 ч после развития шока.
- Подача кислорода через носовые катетеры или маску (в тяжелых случаях может потребоваться ИВЛ).

- **Введение ЛС:**

*Добутамин в/в инфузионно
2,5–5 мкг/кг/мин*

+

*Допамин в/в инфузионно
2,5–5 мкг/кг/мин, постепенно увеличивая дозу каждые 5–10 мин до достижения систолического АД более 90 мм рт. ст., сердечного выброса более 1,8 л/мин/м² или дозы каждого из ЛС 20 мкг/кг/мин.*

- **В наиболее тяжелых случаях:**

*Норэпинефрин в/в инфузионно
в возрастающих дозах
от 0,5 до 30 мкг/кг/мин.*

Обычно при очень низком систолическом АД применяют норэпинефрин, при увеличении до АД 80 мм рт. ст. и выше переходят на допамин, при АД 90 мм рт. ст. и выше добавляют добутамин и стремятся уменьшить дозу допамина. Инфузию негликозидных инотропных стимуляторов прекращают, когда систолическое АД удерживается на уровне 100–110 мм рт. ст. и исчезают признаки сниженной перфузии органов и тканей.

ИМ правого желудочка

При ИМ правого желудочка необходимо:

- исключить применение вазодилататоров (нитраты, ингибиторы АПФ и др.) и мочегонных ЛС;
- увеличить преднагрузку для правого желудочка:

*Натрия хлорид в/в инфузионно
0,9% раствор, 500 мл.*

При необходимости ЛС вводят повторно до повышения систолического АД, появления или усугубления застоя в легких и достижения давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и более.

При недостаточной эффективности этих мероприятий или появлении застоя в легких:

Добутамин в/в инфузионно 2,5–5 мкг/кг/мин, постепенно увеличивая дозу каждые 5–10 мин до достижения систолического АД более 90 мм рт. ст., сердечного выброса более 1,8 л/мин/м² или дозы 20 мкг/кг/мин.

Добиваться сохранения согласованности сократительной активности правых

предсердия и желудочка (устранять пароксизмы наджелудочковых аритмий и при брадиаритмиях использовать последовательную атриовентрикулярную электрическую стимуляцию сердца).

Оценка эффективности лечения

Адекватное лечение уменьшает число осложнений ИМ и улучшает ближайший и отдаленный прогноз.

Общепризнанным критерием эффективности лечения является восстановление проходимости тромбированной коронарной артерии: чем в более ранние сроки это происходит, тем благоприятнее прогноз при ИМ. Неинвазивным методом подтверждения реперфузии миокарда является ЭКГ; при этом выявляется быстрое уменьшение степени максимального подъема сегмента *ST* не менее чем на 50%.

Важен также симптомный эффект — быстрое и полное обезболивание, ликвидация других острых проявлений заболевания.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения, связанные с применением ЛС при ИМ, специфики не имеют.

Осложнения от применения морфина

Для устранения выраженной брадикардии (особенно сочетающейся с артериальной гипотонией), тошноты, рвоты, пареза кишечника и мочевого пузыря:

Атропин в/в струйно 0,3—0,5 мг, при необходимости повторно с интервалами 5—10 мин до суммарной дозы 1,5—2 мг.

Для устранения артериальной гипотонии (обычно возникает при гиповолемии или ИМ правого желудочка), помимо придания ногам возвышенного положения вводят:

Натрия хлорид в/в инфузионно 0,9% раствор (быстро), 500 мл.

В тяжелых случаях может потребоваться внутривенная инфузия допамина или норэпинефрина.

При выраженном угнетении дыхания (чаще у пожилых лиц), стойкой артериальной гипотонии применяют:

Налоксон в/в инфузионно (медленно) 0,1—0,8 мг, при недостаточном эффекте повторно каждые 2—3 мин.

Доза зависит от тяжести симптомов; предпочтительнее медленный подбор дозы для восстановления дыхания при сохранении эффекта обезболивания.

Геморрагические осложнения

Это наиболее частые побочные эффекты тромболитической терапии; их частота составляет в среднем 0,7% (из них 0,4% приходится на геморрагические инсульты).

Факторы риска развития геморрагического инсульта (по M. Simoons) включают:

- возраст старше 65 лет;
- масса тела менее 70 кг;
- повышенное АД при поступлении в стационар;
- применение тканевого активатора плазминогена.

До начала тромболитической терапии необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска лечения, особенно при наличии относительных противопоказаний. Наименьшим риском развития кровотечений характеризуется схема, включающая стрептокиназу в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в отсутствие гепарина).

Из-за своих антигенных свойств **стрептокиназа** может вызывать анафилактические реакции, частота которых достигает 0,1%. При введении ЛС возможно развитие артериальной гипотонии, обусловленной образованием брадикинина. Для устранения данной побочной реакции обычно достаточно уменьшения скорости введения или приостановки инфузии препарата.

При увеличении доз **добутамина, допамина, норэпинефрина** возникают или усугубляются тахикардия (или иногда брадикардия при использовании норэпинефрина), нарушения ритма сердца, ише-

мия миокарда, спазм периферических сосудов (менее характерны для добутами-на), а также тошнота и рвота.

Ошибки и необоснованные назначения

В настоящее время при ИМ **не рекомендуются следующие подходы:**

- профилактическое применение антиаритмических ЛС (включая лидокаин);
- специальное лечение бессимптомных желудочковых аритмий, ускоренного идиовентрикулярного ритма, синусовой брадикардии, АВ-блокады I степени типа Мобитц I;
- применение солей магния в отсутствие гипомagneмии и тяжелых желудочковых аритмий;
- назначение производных дигидропиридина короткого действия;
- длительное использование нитратов в отсутствие стенокардии.

Основные ошибки фармакотерапии:

- отказ от проведения тромболитической терапии у больных ИМ с подъемами сегмента ST, поступивших через 6—12 ч после появления симптомов;
- проведение тромболитической терапии в отсутствие сохраняющихся подъемов сегмента ST или остро возникшей (предположительно остро возникшей) блокады левой ножки пучка Гиса;
- введение лечебных доз НФГ без контроля АЧТВ (особенно опасно при сочетании с тромболитической терапией);
- отказ от назначения ЛС, улучшающих прогноз при ИМ;
- недооценка или переоценка имеющихся противопоказаний к использованию ЛС;
- в случае применения нитроглицерина, добутамина, допамина, норэпинефрина при тяжелой СН благоприятные гемодинамические изменения наступают раньше, чем клиническое улучшение. Оценка результатов лечения на основании косвенных признаков (включая признаки застоя в легких по данным физического обследования, степень растяжения вен шеи, данные рентгенологического исследования) может стать

причиной назначения неоправданно высоких доз ЛС.

Прогноз

Прогноз при ИМ зависит от многих факторов, включая возраст больного, наличие сахарного диабета, предшествующее состояние сердца, особенности развившегося ИМ, своевременность и правильность лечения, адекватность профилактики осложнений, а также доступность и качество инвазивных вмешательств. В целом в отсутствие надлежащего лечения смертность от ИМ в течение 1-го месяца может достигать 30—50%, причем примерно 50% больных умирают в первые 2 ч заболевания. Адекватная терапия ИМ с подъемами сегмента ST способна снизить смертность до 10% и менее.

Литература

1. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазеев А.В. и соавт. Внутрикоронарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Тер. арх.* 1976; 4: 8.
2. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. 1999 Update. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999, www.acc.org.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71—86.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716—22.
5. Boersma E. et al. Meta-analysis of thrombolysis trials. *Lancet* 1996; 348: 771—5.

6. Cairns J., Theroux P., Lewis H.D., et al. Antithrombotic Agents in Coronary Heart Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest. 2001; 119 (Suppl): 228S—252S.
7. Davies M.J., Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1137—40.
8. DeWood M.A., Spores J., Notske R., et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural MI. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 897.
9. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 338: 605—13.
10. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br. Heart. J.* 1983; 50: 127—134.
11. Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65—71.
12. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397—402.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2: 349—60.
14. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753—69.
15. Meta-analysis by the FTT collaborative group. *Lancet* 1994; 343: 311—22.
16. Rentrop K.P., Blanke H., Karsch K.R., et al. Intracoronary application of nitroglycerin and SK. *Clin. Cardiol.* 1979; 1: 354.
17. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 28—66.
18. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 673—82.
19. The Global Use Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1118—23.
20. Wilcox R.G., von der Lippe G., Olsson C.G., et al for the ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) Study Group. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.* 1988; 2: 525.

Глава 22. Атеросклероз. Нарушения липидного обмена

Указатель описаний ЛС

Гиполипидемические ЛС

Аторвастатин	603
Гемфиброзил	625
Колестипол**	
Колестирамин**	
Ловастатин	696
<i>Кардиостатин</i>	
<i>Медостатин</i>	701
Никотиновая кислота	
Правастатин	750
Симвастатин	774
<i>Симвор</i>	776
Фенофибрат	806
Флувастатин	808
Ципрофибрат	826

Регенеранты и репаранты

Депротеинизированный гемодериват из сыворотки телячьей крови	
<i>Актовегин</i>	587

Общие принципы лечения	287
Общие рекомендации	287
Особенности коррекции нарушений липидного обмена у пациентов отдельных категорий	289

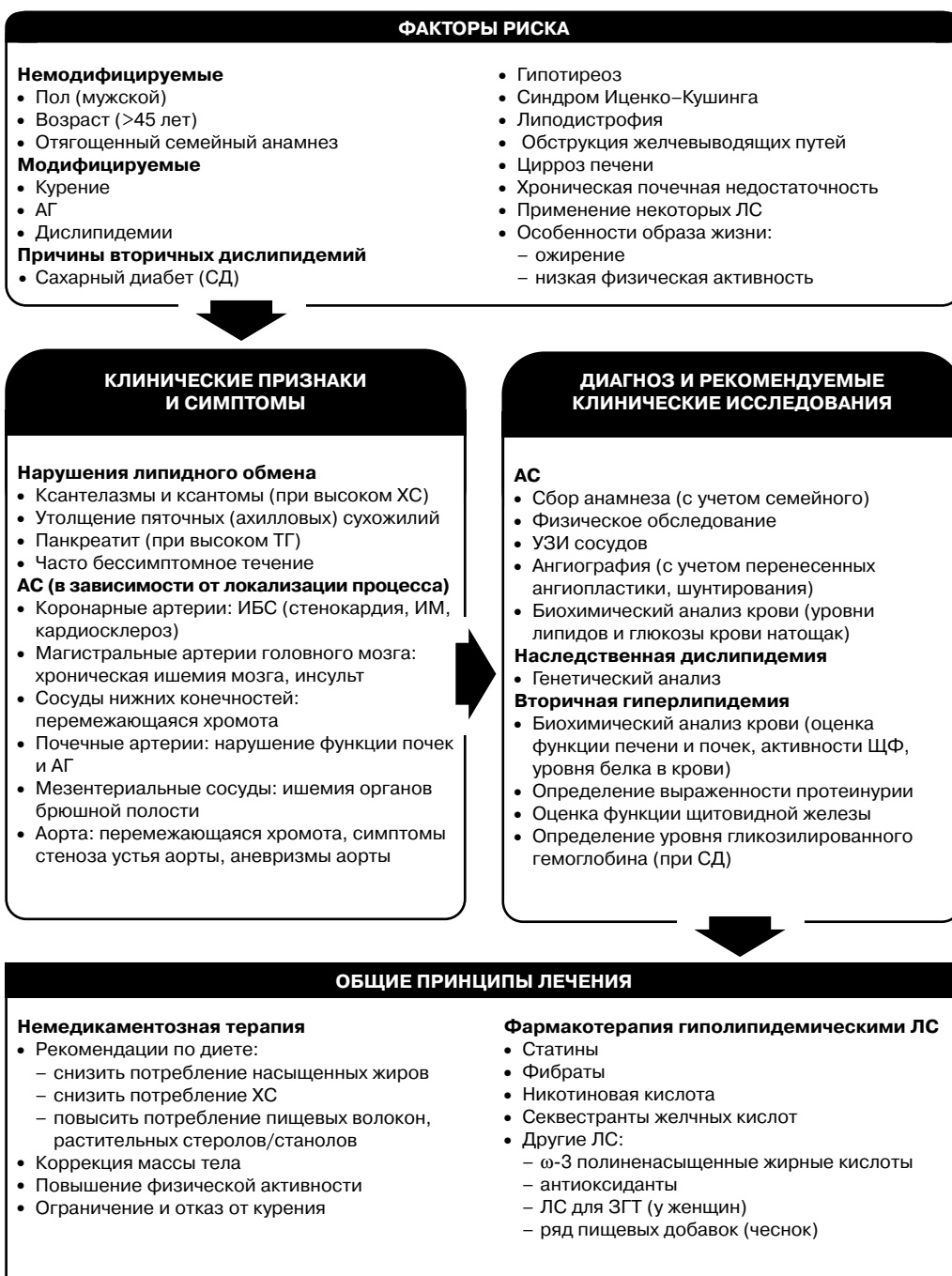
Атеросклероз — заболевание, в основе которого лежит поражение аорты и ее магистральных ветвей за счет образования атеросклеротических бляшек, в разной степени суживающих просвет сосуда, что ведет к острому или хроническому снижению кровотока в жизненно важных органах.

Эпидемиология

Осложнения атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда и инсульт) являются ведущими причинами смертности в экономически развитых странах Европы, Америки и Азии. Смертность от этих заболеваний в России неуклонно растет. Стандартизованный показатель, отражающий смертность на 100 000 населения в Российской Федерации, превышает 800, что намного больше, чем в передовых странах мира. В известной степени это объясняется тем, что во многих странах были разработаны и реализованы на практике государственные мероприятия по изменению образа жизни — значительному сокращению курения, изменению характера питания (ограничение потребления насыщенных жиров и холестерина — ХС), контролю артериального давления (АД), повышению уровня физической активности. В США реализация этих, на первый взгляд, несложных мер позволила за последние 20 лет снизить смертность лиц старше 35 лет от ИБС примерно на 25%. Во Франции, население которой (особенно в южных районах) употребляет в пищу много фруктов, овощей и морской рыбы (продуктов, богатых антиоксидантами, полиненасыщенными жирными кислотами), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) находится на самом низком уровне среди европейских государств.

Классификация

Для характеристики гиперлипидемий применяют классификацию ВОЗ (предложенную Д.С. Фредриксоном),

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**атеросклероз.
нарушения липидного обмена**

в основе которой лежит ее **распределение по фенотипам (табл. 22.1)**.

Классификация Фредриксона не позволяет судить об этиологии нарушений липидного обмена или проводить дифференциальную диагностику между врожденными и приобретенными типами дислипидемии. Тем не менее она позволяет установить характер нарушений липидного обмена и определить степень его потенциальной атерогенности. После установления фенотипа гиперлипидемии необходимы дальнейшие исследования для выявления заболевания, лежащего в основе обнаруженных нарушений липидного обмена.

Дислипидемии подразделяют на первичные и вторичные.

К **первичной дислипидемии** относится ряд генетически обусловленных нарушений липидного обмена, например **семейная гиперхолестеринемия**.

Вторичная дислипидемия возникает при ряде заболеваний, применении отдельных ЛС, некоторых особенностях стиля жизни.

Атеросклероз поражает различные участки сосудистого русла. С клинической точки зрения наибольшее значение имеет **атеросклероз коронарных артерий и магистральных артерий головного мозга**.

Этиология и патогенез

До настоящего времени не существует единого представления о сути атерогенеза. Большинство исследователей единодушны во мнении, что инициирующим моментом развития атеросклероза является повреждение эндотелия.

Повреждающие факторы:

- оксид углерода (у курильщиков);
 - внезапное повышение АД у больных артериальной гипертонией (АГ) или при выраженных физических нагрузках;
 - бактерии и вирусы;
 - модифицированные (окисленные) липопротеиды (ЛП);
 - другие эндо- и экзогенные факторы.
- На протяжении всей жизни эндотелий подвергается воздействию различных повреждающих факторов, однако у одних оно проходит бесследно, а у других завершается образованием атеросклеротических бляшек с последующей окклюзией просвета сосуда. Многое зависит от генетической предрасположенности к развитию атеросклероза. В дальнейшем в развитии атеросклероза важную роль играют следующие 3 фактора:
- нарушение транспорта липидов в сосудистой стенке (процесс инфильтрации модифицированными ЛП);

Таблица 22.1. Классификация гиперлипидемий

Фенотип	ЛП, уровни которых повышены	Холестерин	Триглицериды	Атерогенность	Частота, % ¹
I	ХМ	Норма или ↑	↑↑↑↑	Редко	Менее 1
IIa	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	Менее 1
IV	ЛПОНП	Норма	↑↑	+	45
V	ЛПОНП и ХМ	↑	↑↑↑	+	5

¹ Частота распределения фенотипов гиперлипидемии, характерная для жителей США (в России процент распределения фенотипов гиперлипидемии в общих чертах сходен).

ЛП — липопротеиды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности; ХМ — хиломикроны.

- неспецифическое воспаление;
- нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Инфильтрационная теория атеросклероза. Показано, что уже в детском возрасте в сосудах выявляются так называемые липидные полоски, которые образуются в местах будущей локализации атеросклеротических бляшек. Начало формирования бляшки связано с повреждением эндотелия и поступлением в субэндотелиальное пространство окисленных ЛПНП. Там они захватываются моноцитами посредством неспецифических рецепторов и моноциты трансформируются в макрофаги, а затем в пенистые клетки. Накопление липидов в субэндотелиальном пространстве, в особенности на начальном этапе, сопровождается усиленной продукцией клетками цитокинов, опосредующих целый ряд реакций, в том числе воспалительного и пролиферативного характера. Результатом этого процесса является активация гладких мышечных клеток, которые начинают продуцировать коллаген, протеогликаны и другие биологически активные вещества, играющие важную роль в формировании фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. Кроме того, окисленные ЛПНП становятся источником аутоиммунных комплексов. Аутоиммунные комплексы усугубляют негативное влияние на проницаемость эндотелия и способствуют распространению атеросклеротического процесса. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение ее размеров, фиброзная покрышка бляшки под действием специфических ферментов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях разрывается. Разрыв сопровождается активацией факторов свертывания крови, агрегацией тромбоцитов и образованием тромба, который суживает просвет сосуда. Клинически это проявляется развитием нестабильной стенокардии (НС) или ИМ.

Многие формы нарушений липидного обмена обусловлены генетическими дефектами. Особенно хорошо изучена **семейная гиперхолестеринемия**. Это моногенное заболевание, наследуемое по ау-

тосомно-доминантному типу. В его основе лежит дефект гена, кодирующего синтез рецепторов к ЛПНП. Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. При первой рецепторы практически полностью не функционируют, и уровень ХС в 4—5 раз превышает норму; при гетерозиготной форме функционируют лишь 50% рецепторов, соответственно концентрация ХС превышает норму в 2 раза. У гомозиготных больных уже в раннем возрасте могут быть клинические проявления атеросклероза (атеросклеротический стеноз устья аорты), а ИБС развивается в возрасте 20—30 лет. Многие из них умирают, не достигнув 40-летнего возраста. У больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии ИБС развивается в более старшем возрасте (40—50 лет).

Причины вторичных дислипидемий:

- сахарный диабет (СД);
- гипотиреоз;
- синдром Иценко—Кушинга;
- липодистрофия;
- обструкция желчевыводящих путей;
- цирроз печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- применение некоторых ЛС (эстрогены и прогестины, анаболические стероиды, кортикостероидные препараты, иммунодепрессанты, β -блокаторы, тиазидные диуретики, ретиноиды, ингибиторы протеаз для лечения СПИДа);
- особенности образа жизни (низкая физическая активность, ожирение, диета с повышенным содержанием насыщенных жиров, курение, чрезмерное употребление алкоголя).

Факторы риска

У больных с диагностированными ИБС и другими заболеваниями сосудов имеется наибольший риск прогрессирования атеросклероза и развития таких осложнений, как ИМ, инсульт, внезапная смерть. Именно эти больные нуждаются в активном проведении мероприятий, направленных на устранение вредных привычек, гипергликемии, нормализацию АД и в назначении терапии, корригирующей нару-

пления липидного обмена. У лиц без клинических проявлений ССЗ, но имеющих несколько факторов риска (ФР), необходимо оценить суммарный риск их развития с тем, чтобы определить наиболее рациональный подход к профилактической терапии. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике, утвержденные на конгрессе кардиологов в Вене (2003), предлагают специальную систему оценки суммарного риска смерти от ССЗ. Эта система получила название SCORE (системная оценка коронарного риска). Для оценки по системе SCORE пользуются таблицей, которая учитывает следующие факторы: пол, возраст, статус курения, уровень систолического АД, уровень в плазме крови ХС. Таблицы разработаны для регионов с низким и высоким риском развития ССЗ. Россия относится к регионам с высоким риском развития ССЗ.

Для того чтобы оценить риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет, по таблице в соответствии с полом, возрастом и статусом курения находят квадрат, ближайший к уровню АД (в мм рт. ст.) и концентрации ХС (в моль/л или мг/дл). К высокому риску смерти от ССЗ относят лиц, у которых по данным таблицы риск превышает 5%. У лиц моложе 40 лет их индивидуальные значения ФР нужно экстраполировать на возраст 60 лет. Очевидно, что если такой человек курит и у него наблюдается тенденция к повышению АД или уровня ХС, то в возрасте 60 лет он будет находиться в категории высокого риска развития ССЗ. При 5% риске смерти от ССЗ необходимы активное вмешательство, направленное на коррекцию всех ФР и назначение корригирующей уровни липидов терапии. Таблица SCORE может быть полезной для формирования у пациента мотивации следовать рекомендациям врача; для этого ему необходимо продемонстрировать, каким образом он может уменьшить свой риск, прекратив курение и нормализовав уровни АД и ХС.

Общий риск развития ССЗ может быть выше, чем это определено по таблице, в следующих случаях: у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с его признаками по данным ультразвукового

исследования, электронно-лучевой компьютерной томографии или спиральной компьютерной томографии; у лиц с семейной предрасположенностью к раннему развитию ССЗ; у лиц с нарушением ряда биохимических параметров, с низким уровнем ХС ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), с нарушенной толерантностью к глюкозе, с повышенным уровнем высокоспецифического С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, ЛП(а), аполипопротеида В (апоВ); у лиц с избыточной массой тела и ожирением и низкой физической активностью.

В отсутствие таблицы SCORE можно прибегнуть к простой сумме ФР, которые разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К основным модифицируемым ФР относят курение сигарет, АГ, дислипидемию, избыточную массу тела или ожирение, низкую физическую активность. СД в настоящее время по своей опасности вызывает сосудистые осложнения приравнивается к ИБС и, следовательно, больные СД нуждаются в такой же активной терапии, направленной на вторичную профилактику атеросклероза, как и больные ИБС. К немодифицируемым ФР относят пол, возраст, наследственность. Само название «немодифицируемые» говорит о том, что существенно повлиять на эти факторы нельзя.

Первые проявления атеросклероза (липидные полосы, пятна) появляются уже в детском возрасте. После 20 лет процесс начинает прогрессировать, причем у мужчин он протекает гораздо быстрее, чем у женщин, у которых атеросклероз начинает усиленно развиваться лишь после 55 лет. Полагают, что эстрогены выполняют защитную функцию и, в частности, благоприятно влияют на липидный профиль, повышая уровень ХС ЛПВП. Однако после 55 лет защитное действие гормонов прекращается и у женщин атеросклероз развивается также часто, как и у мужчин. У мужчин с возрастом нарастает концентрация ХС ЛПНП и ЛПОНП, что способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. У мужчин чаще распространены и другие факторы, способствующие развитию атеросклероза.

за: большая частота курения, более высокая подверженность стрессам, злоупотребление алкоголем. Эти факторы в наибольшей мере начинают проявляться после 45 лет, и именно эта возрастная черта считается пограничной, за которой риск развития атеросклероза и его клинических проявлений быстро возрастает.

Риск развития атеросклероза и ИБС возрастает также у лиц с отягощенным семейным анамнезом (раннее развитие ИБС у ближайших родственников: мужчин моложе 55 лет, женщин моложе 65 лет). Наследственный фактор играет важную роль в случаях семейной гиперхолестеринемии, комбинированной семейной гиперлипидемии, полигенной гиперхолестеринемии. Эти наследственные нарушения липидного обмена передаются с высокой частотой и сопровождаются высокой вероятностью развития ИБС в молодом возрасте.

Курение

Точный механизм воздействия курения на развитие атеросклероза не установлен. Во всяком случае хорошо известно, что курение нарушает липидный состав крови. В частности, у хронических курильщиков снижается уровень защитного ХС ЛПВП, повышаются уровни ХС ЛПОНП и ЛПНП, усиливается процесс перекисного окисления липидов, что ведет к ухудшению функции эндотелия и, как следствие, стойкому спазму артериальных сосудов. Перечисленные нарушения сопровождаются изменениями свертывающей системы крови — снижается ее фибринолитическая активность, повышается агрегационная способность тромбоцитов. Совокупность перечисленных факторов способствует развитию атеросклероза и тромбообразованию.

Артериальная гипертензия

Риск развития атеросклероза коронарных артерий у лиц с АГ повышен. На фоне АГ повышается частота развития ИМ, внезапной смерти от ССЗ, геморрагических и ишемических инсультов. С патофизиологической точки зрения АГ является фактором, который может оказывать по-

вреждающее действие на целостность эндотелия и таким образом запускать механизм формирования атеросклеротической бляшки. Учитывая высокую распространенность АГ среди населения Российской Федерации (более 30% населения старше 40 лет) вклад данного ФР в развитие ИБС и заболеваний сосудов головного мозга весьма значителен, а адекватная гипотензивная терапия является важнейшей мерой профилактики ИМ и инсульта.

Дислипидемии

Нарушение липидного обмена (дислипидемия) — важный биохимический ФР развития атеросклероза. Однако не все виды дислипидемий имеют одинаковое значение. Повышенное содержание в крови ХС ЛПНП наиболее неблагоприятно. Вторым по значимости неблагоприятным фактором считают снижение содержания ХС ЛПВП. Изолированная гипертриглицеридемия не играет столь важной роли в развитии атеросклероза, как повышение уровня ХС ЛПНП в крови. Однако в сочетании с пониженным содержанием ХС ЛПВП или при наличии таких сопутствующих заболеваний, как СД и метаболический синдром, гипертриглицеридемия становится неблагоприятным прогностическим фактором.

Роль липидов и ЛП в развитии атеросклероза

Липиды. К ним относят ХС, ТГ, жирные кислоты и фосфолипиды. Каждый из них имеет определенную функцию.

■ **Холестерин** является важнейшим липидным компонентом человеческого организма. Он участвует в синтезе стероидных, половых гормонов и желчных кислот, входит в состав всех клеточных мембран. ХС, как и другие липиды и ЛП, имеет два пути метаболизма — экзо- и эндогенный. Экзогенный ХС поступает в организм в составе пищи в количестве 500—700 мг. В энтероцитах происходит синтез хиломикронов (ХМ), которые в значительной степени состоят из ТГ и в гораздо меньшей степени из ХС. Долю пищевого (экзогенного) ХС в его общем пуле принято считать незначительной,

однако соблюдение рекомендаций по соблюдению диеты, ограничивающей суточное потребление ХС с пищей до 200—300 мг, приводит к снижению его уровня в крови на 10—15%. Большая часть ($2/3$) ХС синтезируется эндогенным путем, главным образом в печени. Ключевым звеном синтеза является превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима-А (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту под действием фермента редуктазы ГМГ-КоА. Часть эндогенного ХС, попадая в просвет тонкой кишки в составе желчных кислот, подвергается обратному всасыванию (энтеропеченочный путь циркуляции ХС) и вновь поступает в печень для повторного синтеза. ХС в организме человека присутствует в свободном и эстерифицированном состоянии. В последнем случае к его гидроксильной группе присоединяется одна из жирных длинноцепочечных кислот, чаще линолевая (реакция катализируется ферментом лецитинхолестеринацилтрансферазой). Эстерифицированный ХС преобладает в составе коркового вещества надпочечников, в крови, атеросклеротических бляшках. В составе клеточных мембран ХС находится в свободном состоянии. Однако внутри клетки свободный ХС находится лишь в течение очень ограниченного периода времени и активно выводится из нее, поскольку обладает выраженными токсическими свойствами. Нарушение процесса выведения свободного ХС из клетки ведет к ее гибели.

- **Триглицериды** — эфиры жирных кислот и спирта глицерина, которые существуют в крови в течение нескольких часов, постоянно подвергаясь гидролизу под действием липопротеиновых липаз (ЛПЛ). В результате образуются **жирные кислоты**, которые депонируются в жировой и мышечной ткани, где играют важную роль в качестве энергетического материала. Вместе с тем жирные кислоты выполняют и пластическую функцию, входя в состав фосфолипидов клеточных мембран. Ненасыщенные жирные кислоты в большом количестве содержатся в растительных мас-

лах и рыбьем жире; именно поэтому диетологи рекомендуют потребление этих продуктов для профилактики атеросклероза. В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП является независимым ФР развития атеросклероза.

- **Фосфолипиды** — важный структурный компонент клеточных мембран, однако их концентрация в крови не имеет такой связи с риском развития ИБС и атеросклероза, как концентрация других липидов. На состав фосфолипидов существенно влияет характер питания (потребляемые с пищей жиры).

Липопротеиды. Липиды транспортируются в кровотоке в составе ЛП — специфических липидно-белковых образований, состоящих из апобелков (апо), ХС, ТГ и фосфолипидов. Апо, фосфолипиды, свободный ХС образуют внешний, гидрофильный, слой липопротеидной частицы, тогда как эфиры ХС и ТГ составляют ее сердцевину. В зависимости от плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апо, выделяют следующие ЛП.

- **Хиломикроны** — наиболее крупные и вместе с тем наиболее легкие липопротеидные частицы. Их плотность составляет 950 мг/дл, т.е. они легче воды. Образование ХМ — первый этап эндогенного синтеза ЛП. ХМ богаты ТГ и в меньшей степени эфирами ХС. Они синтезируются в энтероцитах и через лимфатические протоки поступают в грудной лимфатический проток. Попадая в кровоток, ХМ подвергаются гидролизу под действием ЛПЛ плазмы, в результате чего теряют значительную часть ТГ. Структурные и транспортные апо ХМ — апоВ-48 и апоЕ. Именно эти апо обеспечивают взаимодействие ХМ с соответствующими рецепторами печени и таким образом выводятся из кровотока. Изолированная гиперхиломикронемия встречается редко и чаще всего свидетельствует о наследственном дефекте ЛПЛ или апоС-II, кофактора фермента ЛПЛ. Гиперхиломикронемия, как правило, не повышает риск развития атеросклероза.

- **Липопротеиды очень низкой плотности** синтезируются в печени. Это важный этап эндогенного метаболизма ЛП. Их плотность не превышает 1006 мг/мл. Структурные белки ЛПОНП — апоВ-100 и апоЕ. ЛПОНП содержат гораздо больше эндогенных ТГ, чем эфиров ХС. ЛПОНП, подвергаясь гидролизу в плазме под действием ЛПЛ, превращаются в ЛППП. Поэтому гиперпродукция ЛПОНП в печени и недостаточность ЛПЛ приводят к развитию гипертриглицеридемии. Гипертриглицеридемия часто является вторичным проявлением нарушений липидного обмена при СД 2-го типа, гипотиреозе, ожирении. Гипертриглицеридемия в сочетании с низким содержанием ЛПВП рассматривается в качестве независимого ФР развития ИБС.
- **Липопротеиды промежуточной плотности** образуются из ЛПОНП в результате действия ЛПЛ и в гораздо в большей степени обогащены эфирами ХС. Структурные и транспортные апо ЛППП — апоВ-100 и апо-Е. Благодаря этим белкам происходит захват ЛППП соответствующими рецепторами печени. Плотность ЛППП 1006—1019 мг/дл. Довольно редко в клинической практике встречается изолированное повышение уровня ЛППП. Обычно оно обусловлено наследственным дефектом печеночной ЛПЛ и ассоциируется с развитием и прогрессированием атеросклероза. В плазме крови под воздействием печеночной ЛПЛ часть ЛППП трансформируется в ЛПНП.
- **Липопротеиды низкой плотности** состоят в основном из эндогенных эфиров ХС и почти не имеют ТГ, а в качестве функционального белка содержат апоВ-100. Плотность ЛПНП составляет 1019—1063 мг/дл. Повышенное содержание ЛПНП в плазме отчетливо связано с развитием атеросклероза коронарных артерий. Именно ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии, что нашло отражение в современных рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена.
- **Липопротеиды высокой плотности** осуществляют обратный транспорт ХС

из различных органов и тканей в печень и таким образом выполняют защитную функцию, способствуя выведению ХС из сосудистой стенки. Этот процесс носит сложный характер и механизм переноса опосредуется через каскад ряда липопротеидных частиц и транспортных белков. Выделяют 2 подкласса ЛПВП: ЛПВП-2 и ЛПВП-3. Они несколько различаются по своей плотности: 1063—1125 и 1125—1210 мг/дл соответственно. Именно ЛПВП-3 активно захватывают ХС из периферических клеток, превращаясь в ЛПВП-2, богатые эфирами ХС и фосфолипидами. Основными белками ЛПВП являются апоА-1 и апоА-2. Каждый из них имеет определенные функциональные свойства, в том числе и свойства лигандов для взаимодействия с рецепторами печени. В клинической практике ориентируются на общую концентрацию ЛПВП в плазме крови. Чем она ниже, тем выше риск развития атеросклероза. Вот почему повышение уровня ЛПВП — вторая по значимости цель медикаментозной терапии дислипидемии.

- **Липопротеин(а)** рассматривают в качестве биохимического маркера атеросклероза, поскольку имеются данные (в том числе эпидемиологических исследований), которые дают основание считать, что повышение его уровня в крови ассоциируется с повышенным риском развития ИБС и инсульта. ЛП(а) представляет собой комплекс ЛП низкой плотности со специфическим апо(а)-белком. Последний имеет сходство с тканевым активатором плазминогена и, возможно, находится с ним в конкурентном взаимоотношении; таким образом, ЛП(а) может способствовать повышенному тромбообразованию.

Клинические признаки и симптомы

Нарушения липидного обмена, как правило, протекают без симптомов и выявляются только при специальном обследовании. У больных с очень высоким уровнем

ХС (например, при семейной гиперхолестеринемии) при осмотре выявляются **ксантелазмы** и **ксантомы**. Ксантомы локализуются в области разгибательных поверхностей тыла кисти, локтевых и коленных суставов. Обращает на себя внимание **утолщение пяточных (ахилловых) сухожилий** из-за соответствующей локализации ксантом. При высоком уровне ТГ возможно развитие **панкреатита**.

Начальные проявления атеросклероза обычно бессимптомны. Симптомы возникают при достаточно выраженном сужении просвета сосуда, разрыве атеросклеротической бляшки с формированием тромба, прогрессировании аневризм.

Клинические проявления зависят от локализации процесса:

- коронарные артерии — ИБС (стенокардия, ИМ, кардиосклероз);
- магистральные артерии головного мозга — признаки хронической ишемии мозга и инсульт;
- сосуды нижних конечностей — перемежающаяся хромота;
- почечные артерии — нарушение функции почек и АГ;
- мезентериальные сосуды — ишемия органов брюшной полости;
- аорта — перемежающаяся хромота, симптомы стеноза устья аорта, симптомы и осложнения, возникающие при аневризме аорты.

■ Более детально симптомы, обусловленные поражением различных сосудов, описаны в главах 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца», 20. «Нестабильная стенокардия», 21. «Инфаркт миокарда», 23. «Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия», а также в руководствах по неврологии и ангиологии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике атеросклероза применяют следующие методы исследования:

- сбор анамнестических данных (с учетом семейного анамнеза);
- физическое обследование;

- ультразвуковое исследование сосудов;
- ангиография (с учетом перенесенных хирургических вмешательств, таких как ангиопластика и шунтирование);
- биохимический анализ крови (уровни липидов и глюкозы крови натощак).

При первом обращении к врачу целесообразно определить в крови уровни общего ХС и ТГ. При повышении одного из этих параметров определяют развернутый липидный профиль, включая уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП. Уровень ХС ЛПНП при концентрации ТГ менее 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) вычисляют с помощью **формулы Фридвальда**:

$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$ в ммоль/л (если параметры липидного обмена определяют в мг/дл, то содержание ТГ делят на 5).

При подозрении на III тип дислипидемии проводят электрофорез ЛП.

У больных ИБС развернутый липидный профиль следует определить сразу же.

В соответствии с рекомендациями Европейских обществ кардиологов, атеросклероза, артериальной гипертензии **нормальными считаются следующие значения показателей липидного профиля:**

- Общий ХС < 5,0 ммоль/л (190 мг/дл);
- ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л (115 мг/дл);
- ТГ < 2,0 ммоль/л (180 мг/дл);
- ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (40,0 мг/дл);
- ЛП(a) < 20 мг/дл.

Предварительный диагноз семейной гиперхолестеринемии ставят на основании обнаружения ксантом, высокого уровня ХС, отягощенного семейного анамнеза (преждевременное развитие ИБС у ближайших родственников). Для окончательной диагностики наследственной дислипидемии проводят **генетический анализ** в специализированной клинике.

Для выявления возможных причин вторичной гиперлипидемии применяют дополнительные методы исследования:

- биохимический анализ крови (оценка функции печени и почек, активности щелочной фосфатазы, уровня белка в крови);
- определение выраженности протеинурии;

- оценка функции щитовидной железы;
- определение уровня гликозилированного гемоглобина (у больных СД).

Дифференциальный диагноз

При возникновении дислипидемий генетические и приобретенные факторы часто сочетаются. Выявить генетически обусловленные дислипидемии позволяют учет семейного анамнеза, особенностей течения заболевания, детальный анализ нарушений липидного обмена и ДНК-диагностика предполагаемых мутаций.

Общие принципы лечения

Алгоритм ведения больных с риском развития и прогрессирования ИБС

- Оценка степени риска развития и прогрессирования ИБС.
- Определение целей гиполипидемической терапии (в первую очередь снижение уровня ХС ЛПНП, затем повышение уровня ХС ЛПВП и, наконец, снижение уровня ТГ).
- Назначение немедикаментозной терапии.
- Назначение фармакотерапии в том случае, если в течение 6—8 нед не удастся достичь намеченной цели.

Общие рекомендации

Общие рекомендации по диете:

- снизить потребление насыщенных жиров до 10% от общей энергетической ценности потребляемой пищи;
- снизить потребление ХС до 300 мг/сут;
- повысить потребление пищевых волокон до 10—25 г/сут, растительных стеролов/станолов до 2 г/сут.

Больному рекомендуют включать в ежедневный рацион как можно больше свежих овощей и фруктов, продуктов моря (в особенности морской рыбы, в которой содержится много полиненасыщенных жирных кислот) и всячески избегать упо-

ребления пищи, богатой животными насыщенными жирами (свинина, жирные сорта говядины, копчености и потроха). Очень полезно ограничить потребление поваренной соли, рафинированного сахара, крепкого кофе и чая, поскольку все эти продукты могут оказывать отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. В ряде случаев невозможно обойтись без помощи опытного диетолога, в особенности у больных с наследственными нарушениями липидного обмена, выраженным ожирением и метаболическим синдромом. Вместе с тем в обычной жизни мало кто из больных строго придерживается рекомендованной диеты (многое зависит от уровня образования пациента, его культуры и общей мотивации).

Коррекция массы тела. Это тоже непростая задача и для пациента и для врача. Снизить ее до оптимального для данного возраста и роста уровня (можно пользоваться таблицей для определения индекса массы тела) лучше всего с помощью диеты и разумно подобранных аэробных упражнений. В последнее время для снижения массы тела применяют препараты, которые прошли клинические испытания.

Повышение физической активности. Рекомендуются 3—5 раз в неделю совершать пешие прогулки в темпе, позволяющем достичь частоты сердечных сокращений до 60—70% от максимально возможной для данной возрастной группы. Это следует делать очень осторожно; больные ИБС должны строго дозировать физическую нагрузку и ни в коем случае не доводить себя в процессе выполнения упражнений до болевого приступа. В настоящее время способы повышения физической активности включают также упражнения на растяжение и укрепление мышц и суставов, так как доказано, что они являются прекрасным средством профилактики остеопороза и потери мышечной ткани.

Ограничение и отказ от курения. Врач, опираясь на свой авторитет, должен терпеливо убеждать больного отказаться от курения, используя для этого все необ-

ходимые аргументы, один из которых состоит в том, что прекращение курения снижает риск развития ИБС в большей степени, чем гиполипидемическая или гипотензивная терапия.

Основные группы ЛС

Если в течение 8—12 нед с помощью перечисленных способов не удастся снизить уровень липидов крови до оптимального, то необходимо, не прекращая немедикаментозных мероприятий, начать фармакотерапию гиполипидемическими ЛС. К ним относят **статины, фибраты, никотиновую кислоту, секвестранты желчных кислот, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты.**

Статины (ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА) снижают уровень ХС ЛПНП на 20—60%, ТГ на 10—40% и повышают уровень ХС ЛПВП на 5—15%.

Терапия статинами более чем на 25—40% снижает частоту развития первичных и повторных сердечно-сосудистых осложнений (смертельный и несмертельный ИМ, СН), а также смертность от всех причин. Статины влияют не только на уровень ХС крови. Установлено, что данные ЛС оказывают положительное влияние на функцию эндотелия, снижают содержание маркеров воспаления (С-реактивного белка) в сосудистой стенке, агрегационную способность тромбоцитов, оказывают антиоксидантное действие:

Аторвастатин внутрь, начальная доза
5 мг/сут, максимальная доза
80 мг/сут **или**

Ловастатин внутрь, начальная доза
5 мг/сут, максимальная доза
80 мг/сут **или**

Правастатин внутрь, начальная доза
10 мг/сут, максимальная доза
80 мг/сут **или**

Симвастатин внутрь, начальная доза
5 мг/сут, максимальная доза
80 мг/сут **или**

Флувастатин внутрь, начальная доза
10 мг/сут, максимальная доза
80 мг/сут.

Препараты принимают однократно, в вечернее время, после ужина (так как

синтез ХС наиболее интенсивно происходит ночью). Лечение начинают с минимальной дозы (5—10 мг), постепенно повышая ее до той, при которой удастся поддерживать уровень ХС ЛПНП на желаемом уровне (менее 3 ммоль/л). Максимальную суточную дозу (80 мг) следует назначать только в случаях крайне выраженной гиперхолестеринемии (в основном у больных с семейной гиперхолестеринемией), желательно в условиях специализированного стационара.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) снижают уровень ТГ в крови на 30—50%, ХС ЛПНП на 10—15% и повышают уровень ХС ЛПВП на 10—20%.

Фибраты эффективно снижают смертность от ССЗ и частоту повторных сердечно-сосудистых осложнений (по данным некоторых исследований, на 22%). Назначение фибратов оправдано при пониженном уровне ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии (IIb и IV типы гиперлипидемии):

Гемфиброзил внутрь 300 мг

3—4 р/сут **или**

Фенофибрат в микрогранулах внутрь
200 мг/сут **или**

Ципрофибрат внутрь 100 мг/сут.

Никотиновая кислота — универсальное гиполипидемическое средство. В дозе 2—4 г/сут она снижает уровень ТГ и ХС на 15—20%, в высоких дозах (до 6 г/сут) может снизить уровень ТГ до 40% и повысить уровень ХС ЛПВП на 15—30%.

Оптимальное показание к назначению препаратов никотиновой кислоты — комбинированная гиперлипидемия (фенотип IIb), а также гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП:

Никотиновая кислота (лекарственные формы с замедленным высвобождением вещества) внутрь
1,5—2,0 г/сут в 3 приема.

Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы) снижают уровень общего ХС и ХС ЛПНП на 15—30% и повышают уровень ХС ЛПВП на 5%; данные ЛС не влияют на уровень ТГ в крови.

В ряде исследований было показано, что прием секвестрантов желчных кислот снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов от ИМ.

Секвестранты желчных кислот наиболее эффективны при IIa типе гиперлипидемии. Их не рекомендуется назначать больным с гипертриглицеридемией, так как они в силу непонятных причин могут повысить уровень ТГ. Эти ЛС абсолютно противопоказаны при III типе семейной гиперлипидемии, при которой концентрация ТГ может превышать 5,6 ммоль/л (500 мг/дл). В последние годы в связи с тем, что статины оказались наиболее эффективными гиполипидемическими средствами, секвестранты желчных кислот в виде монотерапии практически не применяются и в основном используются в комбинированной терапии (в сочетании со статинами) при тяжелой гиперхолестеринемии:

*Колестипол в виде порошка, растворимого в жидкости (чай, кисель),
внутри 5—30 г/сут или*

*Холестирамин в виде порошка, растворимого в жидкости (чай, кисель),
внутри 4—24 г/сут.*

Другие ЛС. Продолжаются испытания других ЛС для лечения атеросклероза, включая:

- антиоксиданты (витамин Е, витамин А, витамин С, пробукол);
- производные ω -3 полиненасыщенных жирных кислот;
- ЛС для заместительной гормональной терапии — ЗГТ (у женщин);
- ряд пищевых добавок (чеснок).

Пока еще не получены убедительные доказательства эффективности данных ЛС для профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. Вместе с тем в ряде случаев терапия некоторыми из них может оказаться оправданной. Так, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты в больших дозах могут снижать уровень ТГ в крови (при выраженной гипертриглицеридемии). Пробукол используют в сочетании со статинами для лечения больных с тяжелыми формами семейной гетеро- и гомозиготной гиперхолестеринемии.

Особенности коррекции нарушений липидного обмена у пациентов отдельных категорий

Риск развития атеросклероза у **женщин в возрасте моложе 45—50 лет** значительно ниже, чем у мужчин. Однако в ряде случаев и молодые женщины нуждаются в коррекции нарушений липидного обмена, например, при семейной гиперхолестеринемии. При этом необходимо помнить, что статины не следует назначать женщинам, планиующим беременность, а в случае ее наступления необходимо немедленно прекратить их прием. Это обусловлено тем, что влияние статинов на формирование плода не изучено. В период постменопаузы терапия гиперлипидемии у женщин не отличается от таковой у мужчин. До настоящего времени не получено убедительных данных об эффективности профилактики ИБС и ее осложнений с помощью ЗГТ. Исследования в этом направлении продолжаются. В настоящее время женщинам, получающим ЗГТ в течение длительного времени, не рекомендуют прерывать лечение, однако тем, кто не начинал приема гормональных ЛС, не следует назначать их для коррекции нарушений липидного обмена.

Пожилые больные (старше 70 лет). Риск развития побочных эффектов гиполипидемических средств у пожилых больных выше, чем в других популяциях. Поэтому коррекцию нарушений липидного обмена следует начинать с немедикаментозных мер, обращая особое внимание на диету, рациональную физическую активность и коррекцию других ФР (АГ, гипергликемия, ожирение). Решение о назначении липотропных препаратов должно приниматься только в случае неэффективности перечисленных мер (оценку производят через 3 мес). Назначать препараты следует в минимальной дозе, постепенно увеличивая ее под контролем соответствующих показателей не реже 1 раза в 3 мес.

Дети и подростки. Рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена у детей и подростков во многом про-

тиворечивы. В целом они сводятся к следующему:

- определение уровня липидов крови производят у детей, в чьих семьях у отца или матери наблюдали раннее развитие ИБС (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65), у детей с СД, семейной гиперхолестеринемией или другими врожденными нарушениями липидного обмена;
- немедикаментозная терапия и фармакотерапия не показана детям младше 2 лет;
- начинать фармакотерапию у детей препубертатного и пубертатного периодов следует только в исключительных случаях (семейная гиперлипидемия). Нередко в более позднем возрасте уровень липидов крови нормализуется без каких-либо вмешательств. В случаях семейной гиперхолестеринемии с высоким риском развития ИБС (раннее проявление атеросклероза устья аорты, других сосудов) начинать терапию следует с секвестрантов желчных кислот, так как данные ЛС не оказывают системное действие. Показана также высокая эффективность и безопасность применения плазмафереза или иммуносорбции в сочетании с терапией статинами в умеренных дозах у детей старше 10 лет.

Больные с метаболическим синдромом и СД. Эти больные представляют собой группу повышенного риска развития ИБС, а также других сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время при выборе терапевтической тактики в коррекции уровня липидов, больные СД приравниваются к больным ИБС. Важно, что в данном случае стирается грань между половыми различиями, и женщины, страдающие СД, подвержены риску развития ИБС даже в большей степени, чем мужчины.

Нередко у больных СД выраженная гиперхолестеринемия отсутствует, однако по качественному составу ЛПНП относятся к подклассу В, т.е. эти частицы имеют более мелкий размер, большую плотность, легче подвергаются процессу перекисного окисления и, сле-

довательно, более интенсивно захватываются макрофагами в сосудистой стенке, способствуя формированию атеросклеротической бляшки. Другая особенность нарушения липидного обмена у больных, как СД, так и метаболическим синдромом, заключается в преобладании гипертриглицеридемии. Очевидно, что присущие СД гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют более интенсивному процессу образования в печени ЛПОНП и накоплению в плазме крови свободных жирных кислот (компонента ТГ). Вероятно, в силу этих же причин у больных СД снижается концентрация ХС ЛПВП. Все перечисленные нарушения липидного обмена значительно повышают риск развития атеросклероза и обуславливают необходимость в энергичной коррекции с помощью как немедикаментозных, так и медикаментозных средств.

В ряде исследований показано, что монотерапия, направленная на снижение уровня глюкозы в крови, предупреждает развитие микроангиопатий, однако не влияет на развитие макроангиопатий. Частоту возникновения этих осложнений (ИМ, инсульт, поражения периферических артерий) снижает только терапия, направленная на коррекцию АД и липидных нарушений. Поэтому достижение оптимального уровня липидов крови у больных СД является важнейшей задачей фармакотерапии. Выбор ЛС зависит от конкретной ситуации. В большинстве случаев показана терапия статинами. Однако при выраженной гипертриглицеридемии (более 400 мг/дл) в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП (менее 35 мг/дл) ЛС выбора могут стать фибраты с учетом их способности существенно снижать концентрацию ТГ и повышать уровень ХС ЛПВП.

Больные с острым коронарным синдромом. В настоящее время нет единого мнения о сроках назначения гиполипидемических ЛС у больных с ОКС. В целом рекомендации сводятся к тому, что уровень липидов должен быть определен в течение первых 24 ч пребывания пациента в стационаре.

При повышенном уровне ХС ЛПНП (при невозможности его определения — общего ХС) целесообразно начать терапию одним из статинов. Целевыми уровнями терапии являются концентрация ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), общего ХС менее 5,0 ммоль/л (190 мг/дл). Однако существует точка зрения, согласно которой необходимо стремиться к более низкому уровню ХС ЛПНП (менее 2,6 ммоль/л, или 100 мг/дл). Вместе с тем в ранние сроки развития ОКС концентрация ХС в крови нередко снижается самопроизвольно, причем это может продолжаться в течение нескольких недель. В данный промежуток времени больной должен находиться под наблюдением врача; показано ежемесячное определение уровня ХС ЛПНП. Если за время наблюдения он нарастает и превышает оптимальные значения, необходимо начать гиполипидемическую терапию.

Другая точка зрения заключается в том, что всем больным с ОКС, поступившим в стационар, необходимо начать гиполипидемическую терапию с последующим контролем уровня ХС в амбулаторных условиях. Такая тактика оправдана потому, что именно в стационаре у больного формируется наибольшая мотивация придерживаться назначенной терапии.

Семейная гиперхолестеринемия. Лечение проводится в специализированных клиниках, где подбирается терапия, включающая гиполипидемические ЛС, а также (в особо тяжелых случаях) плазмаферез или иммуносорбцию ЛПНП.

Оценка эффективности лечения

Цель лечения — поддерживать нормальный уровень липидов в крови. Определять липидный профиль, уровень печеночных ферментов — аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), а также креатинфосфокиназы (КФК) в течение первого года фармакотерапии необходимо 1 раз в 3 мес, в последующем — по необходимости, но не реже 1 раза за 6 мес.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Статины хорошо переносятся большинством больных, частота развития побочных эффектов не превышает 1—3%. Возможные осложнения включают:

- боль в животе, метеоризм, запоры и другие желудочно-кишечные осложнения. Возможно, они обусловлены снижением синтеза ХС и уменьшением его экскреции в составе желчных кислот в просвет тонкой кишки;
- повышение активности печеночных ферментов АлАТ, АсАТ, и γ -глутамилтранспептидазы (3—5% больных). Прием статинов следует прекратить только в том случае, когда уровень этих ферментов в крови превышает в 3 раза верхние пределы нормы; при менее выраженном повышении активности ферментов достаточно снижения дозы ЛС;
- миопатия и миалгия (мышечная слабость, боль в мышцах) встречаются редко (0,1—0,5% случаев). Обычно сопровождаются повышением активности КФК более чем в 5 раз;
- рабдомиолиз (распад мышечной ткани с блокированием почечных канальцев). Наиболее редкое, но крайне опасное осложнение при терапии статинами, которое сопровождается потемнением мочи вследствие появления в ней миоглобина и значительным повышением активности КФК. Прием статинов необходимо немедленно прекратить; в особо тяжелых случаях для лечения применяют экстракорпоральные процедуры очистки крови, в том числе гемодиализ и плазмаферез.

Фибраты наиболее часто вызывают боли в животе, запоры, диарею и миалгию (реже, чем прием статинов).

Никотиновая кислота дает следующие побочные эффекты:

- Резкое покраснение лица и верхней половины туловища, чувство жара, приливы. Возникают часто и настолько неприятны, что многие больные отказываются от приема препарата. Реакция обусловлена активным высвобождением

ем простагландинов. Побочные эффекты могут быть значительно уменьшены или даже нивелированы с помощью предварительного приема ацетилсалициловой кислоты и постепенного подбора дозы ЛС (увеличение на 50 мг каждые 3—4 сут до достижения оптимальной дозы 2—4 г). Лекарственная форма с замедленным высвобождением в гораздо меньшей степени вызывает подобные реакции в силу постепенного поступления никотиновой кислоты в кровоток.

- Боли в животе (до 5% больных). Могут быть обусловлены обострением гастрита.
- Развитие печеночной недостаточности, которая проявляется резким падением уровня ХС, критическим повышением активности печеночных ферментов и клинической картиной печеночной комы, что в конечном итоге может привести к смертельному исходу. Возникает редко. Лучшая профилактика — периодическое определение активности печеночных ферментов в крови. Не рекомендуется без перерыва переходить с кристаллической формы никотиновой кислоты на формы с медленно высвобождающимся ЛС. Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении никотиновой кислоты и статинов (или фибратов).
- Обострение СД и подагры (в 5—10% случаев).

Секвестранты желчных кислот считаются наиболее безопасными препаратами, поскольку не всасываются в кровь. Однако они нередко вызывают такие побочные эффекты, как метеоризм и диспепсия. Кроме того, органолептические свойства этих препаратов таковы, что многие больные переносят их плохо и часто отказываются от дальнейшего приема.

Ошибки и необоснованные назначения

Развитие рабдомиолиза чаще наблюдается при проведении комбинированной терапии статинами и фибратами (или цито-

статиками); поэтому в обычной клинической практике следует избегать подобного назначения данных ЛС.

Нежелательно назначение никотиновой кислоты при СД и подагре.

Прогноз

Нормализация уровня липидов в крови способна замедлить прогрессирование атеросклероза (и даже вызвать его реверсию), а также уменьшить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999.
2. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. Лондон: MSD 1991.3.
3. Assmann G. *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*. Mynster, Schattauer, 1982.
4. Gotto A.M. *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders*. In: *Handbooks in Health Care Co*, 2-nd ed., Newtown (USA) 2001.
5. *European Guidelines on CVD prevention. Executive Summary*. Eur. Heart J. 2003; 24: 1601—1610.
6. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316.099 white men. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. Arch. Intern. Med. 1992; 56: 152—160.
7. *Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*. Eur. Heart J. 1998, № 10; 1434—1503.
8. The ILIB (International Lipid Information Bureau). *Lipid Handbook for Clinical Practice*. 2-nd ed., Health Care Co, Newtown (USA) 2000.

Глава 23. Артериальная гипертензия. Гипертоническая болезнь

Указатель описаний ЛС

α-блокаторы	
Доксазозин	652
Празозин	752
β-блокаторы	
Атенолол	599
Ацebutолол**	
Бетаксоллол	611
Бетак	610
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Метопролол	706
Метокард	704
Небиволол	720
Небилет	722
Пиндолол	749
Агонисты имидазолиновых рецепторов	
Моксонидин	710
Антагонисты кальция	
Амлодипин	593
Омелар Кардио	744
Нормодипин	739
Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638
Исрадин	
Лацидипин	693
Нифедипин	734
Нифедард ХЛ	737
ОСМО-Адалат	744
Фелодипин	799
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	
Валсартан	
Ирбесартан	667
Кандесартан	672
Лозартан	698
Телмисартан	783
Эпросартан	842
Вазодилататоры	
Гидралазин	630
Натрия нитропруссид	
Диуретики	
Буметанид	
Гидрохлоротиазид	631
Индапамид	660
Акрипамид	586
Индапамид	662
Ионик	666
Клопамид	685
Спиронолактон	
Верошпирон	622
Фуросемид	
Хлорталидон	819
Ингибиторы АПФ	
Беназеприл	
Каптоприл	676
Капотен	674
Хинаприл	814
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Мозексиприл	713
Периндоприл	747
Престариум	756
Трандолаприл	789
Фозиноприл	812
Эналаприл	828
Инворил	659
Рениприл	768
Эднит	828
ЭналаприлГЕКСАЛ	832
Энам	836
Энаренал	837
Эналаприл/гидрохлоротиазид	
Рениприл ГТ	769
Эналаприлат	834
Нитраты	
Нитроглицерин	738
Нитрокор спрей	733
Тринитролонг	793
Центральные β₂-агонисты	
Гуанфацин	
Клонидин	684
Метилдопа	702

Общие принципы лечения	298
Доброкачественная АГ	300
Неотложные состояния	303
Синдром злокачественной АГ	303
Рефрактерная АГ	304
АГ у больных отдельными групп	304

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хроническое заболевание, основным проявлением которого является синдром артериальной гипертензии, не связанной с наличием патологических процессов, при которых повышение артериального давления обусловлено известными причинами (вторичные АГ). ГБ встречается более чем у 95 % больных АГ.

Артериальная гипертензия — состояние, при котором систолическое АД составляет 140 мм рт. ст. и более и/или диастолическое АД — 90 мм рт. ст. и более у лиц, которые не получали гипотензивную терапию.

Эпидемиология

Распространенность ГБ в экономически развитых странах высока, причем она выше у жителей крупных городов, чем у сельского населения. С возрастом распространенность ГБ увеличивается, и у лиц старше 40 лет достигает в этих странах 20—25% при относительно равномерном распределении среди мужчин и женщин (по некоторым данным, у женщин ГБ встречается чаще).

Кроме того, на распространенность ГБ в той или иной популяции оказывают влияние факторы риска — ФР (см. ниже «Этиология и патогенез»).

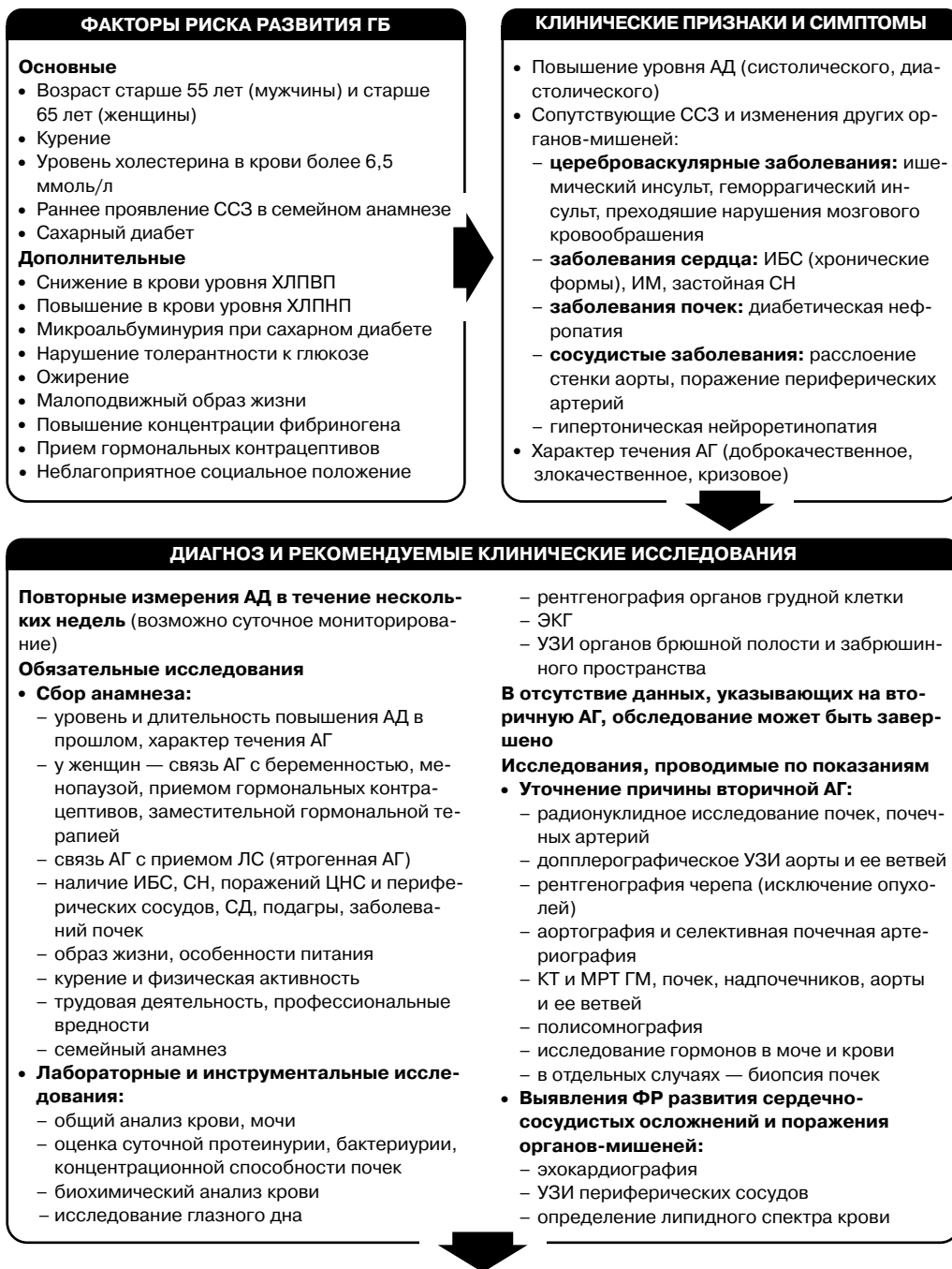
Классификация

Уровень системного АД менее 140/90 мм рт. ст. принято считать **нормальным**. **Оптимальное** АД составляет 120/80 мм рт. ст., **высокое нормальное** АД — 130—139/85—89 мм рт. ст.

У взрослых лиц старше 18 лет выделяют **3 степени АГ**:

- **АГ I степени («мягкая»):** при АД, равном 140—159/90—99 мм рт. ст. (**пограничная АГ:** при АД, равном 140—149/90—94 мм рт. ст.);

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

артериальная гипертензия.
гипертоническая болезнь

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов на с. 295

Окончание схемы поэтапного ведения пациентов



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Немедикаментозные методы

- Отказ от курения
- Снижение и/или нормализация массы тела
- Снижение потребления алкоголя
- Увеличение физических нагрузок
- Снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут
- Комплексное изменение режима питания

Фармакотерапия

В качестве **ЛС выбора** применяют:

- диуретики
- β -блокаторы
- ингибиторы АПФ
- антагонисты кальция
- α -блокаторы
- антагонисты рецепторов ангиотензина II
- агонисты имидазолиновых рецепторов

Рациональные сочетания гипотензивных ЛС

- β -блокатор + диуретик
- Ингибитор АПФ + диуретик

- Антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик
 - β -блокатор + антагонист кальция из группы дигидропиридинов
 - Ингибитор АПФ + антагонист кальция
 - Препарат центрального действия + диуретик
- Рекомендуется комбинировать гипотензивные ЛС с препаратами, влияющими на ФР (деагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими средствами)

Схемы лечения злокачественной АГ

- Диуретик + β -блокатор + антагонист кальция (в отсутствие эффекта + ингибитор АПФ)
- Диуретик + β -блокатор + ингибитор АПФ (в отсутствие эффекта + антагонист кальция)
- Диуретик + β -блокатор + α -блокатор

По показаниям: гемосорбция, плазмаферез, изолированная ультрафильтрация плазмы крови

Фармакотерапия неотложных состояний — см. гл. 23. «Артериальная гипертензия. Гипертоническая болезнь»

- **АГ II степени** («умеренная»): при АД, равном 160—179/100—109 мм рт. ст.;
- **АГ III степени** («тяжелая»): при АД $\geq$ 180/ $\geq$ 110 мм рт. ст.

О степени АГ говорят в случае впервые диагностированной или нелеченой АГ. Если систолическое и диастолическое АД соответствует разным степеням, то констатируют более высокую степень АГ.

Особо выделяют **изолированную систолическую гипертензию**: при АД $\geq$ 140/ $<$ 90 мм рт. ст. (**пограничная АГ**: при АД, равном 140—149/ $<$ 90 мм рт. ст.).

Термин «степень», определяющий уровень повышения АД, предпочтительнее термина «стадия», поскольку понятие «стадия» подразумевает прогрессирование заболевания во времени. Однако в Российской Федерации по-прежнему актуально (особенно при формулировке диагностического заключения) применение **классификации ГБ по 3 стадиям** (ВОЗ, 1996):

- **Стадия I**: отсутствие объективных признаков поражения органов-мишеней;
- **Стадия II**: наличие по меньшей мере одного признака поражения органов-мишеней;
- **Стадия III**: наличие одного или нескольких признаков поражения органов-мишеней и их клинических проявлений.

Этиология и патогенез

ГБ — многофакторное заболевание. Его развитие обусловлено взаимодействием генетических нарушений и приобретенных изменений регуляции кровообращения.

Развитие ГБ обусловлено следующими **этиологическими и патогенетическими факторами**:

- генетические факторы: мутация генов, ответственных за синтез отдельных

компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), адренергических рецепторов;

- нарушение водно-солевого обмена: чрезмерное потребление поваренной соли с пищей у лиц с врожденными или приобретенными нарушениями почечной экскреции натрия;
- перенапряжение высшей нервной деятельности, приводящее к расстройству регуляции сосудистого тонуса;
- нарушения барорефлекторного контроля сердечной деятельности, выявляемые на начальных стадиях ГБ и нарастающие по мере прогрессирования заболевания;
- нарушение юкстагломерулярного механизма ауторегуляции почечного кровотока, приводящее к задержке натрия в организме;
- нарушения функционального состояния и взаимосвязи систем регуляции АД: повышение активности сосудосуживающих эндокринных систем и факторов — РААС, вазопрессина, катехоламинов, эндотелина 1; уменьшение гипотензивного влияния предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы, липидов мозгового вещества почек, зависящего от эндотелия релаксирующего фактора (оксида азота), простагландинов;
- снижение электрического потенциала плазматической мембраны эритроцитов, дисфункция эндотелия, снижение высвобождения оксида азота, нарушение реологических свойств крови, ухудшение растяжимости сосудов, структурная трансформация сосудистой стенки (следствие этого — прогрессирование АГ, поражение органов-мишеней, ремоделирование сердца и сосудов).

Изменения нейрогуморальной регуляции АД и структурные изменения сердца и сосудов приводят к нарушению механизмов ауторегуляции равновесия между сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС): преобладает нарастание ОПСС, прогрессирует АГ.

ФР развития ГБ

Основные:

- возраст старше 55 лет (мужчины) и старше 65 лет (женщины);
- курение;
- уровень холестерина в крови более 6,5 ммоль/л;
- наличие в семейном анамнезе раннего проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): у женщин моложе 65 лет, у мужчин моложе 55 лет;
- сахарный диабет (СД).

Дополнительные:

- снижение в крови уровня холестерина липопротеидов высокой плотности;
- повышение в крови уровня холестерина липопротеидов низкой плотности;
- микроальбуминурия при СД;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- повышение концентрации фибриногена;
- прием гормональных контрацептивов;
- неблагоприятное социально-экономическое положение.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ГБ (АГ) зависят от:

- уровня АД;
- наличия сопутствующих ССЗ и изменений других органов-мишеней: сердца, головного мозга, глаз, почек, кровеносных сосудов;
- характера течения АГ.

Повышенный уровень АД — один из основных ФР развития сердечно-сосудистых осложнений, причем повышение уровня систолического АД имеет равное или даже большее прогностическое значение, чем повышение уровня диастолического АД.

Сопутствующие ССЗ и поражение органов-мишеней:

- **цереброваскулярные заболевания:** ишемический инсульт, геморрагический инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения;

- **заболевания сердца:** ишемическая болезнь сердца — ИБС (хронические формы), инфаркт миокарда (ИМ), стойкая сердечная недостаточность;
- **заболевания почек:** диабетическая нефропатия;
- **сосудистые заболевания:** расслоение стенки аорты, поражение периферических артерий;
- **гипертоническая нейроретинопатия.**

Характер течения АГ

- **Доброкачественное течение** АГ встречается часто, характеризуется медленным прогрессированием заболевания.
- **Злокачественное течение** АГ встречается реже. Чаще наблюдается синдром злокачественного течения при вторичных формах АГ. Характеризуется стабильно высокими уровнями АД (более 220/130 мм рт. ст.), выраженными изменениями глазного дна (нейроретинопатия, кровоизлияния), прогрессирующей почечной недостаточностью, гипертонической энцефалопатией, нарушением мозгового кровообращения, острой левожелудочковой недостаточностью.
- **Кризовое течение** АГ характеризуется внезапными подъемами АД (исходное АД может быть нормальным или повышенным). Наличие кризов усугубляет течение заболевания и обуславливает необходимость в особой тактике лечения. Гипертонические кризы наблюдаются как при ГБ, так и у больных со вторичными формами АГ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основные задачи и последовательность обследования больных с повышением АД:

- определение стабильности повышения АД и степени АГ;
- исключение вторичных форм АГ;
- выявление ФР развития ССЗ и поражения органов-мишеней, способных повлиять на прогноз заболевания и определение выбора тактики лечения;

- выявление и оценка тяжести поражения органов-мишеней.

Для постановки диагноза АГ необходимо подтвердить наличие повышения АД путем повторных измерений в течение нескольких недель.

Для измерения АД имеет значение соблюдение следующих условий:

- манжета накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край ее — на 2 см выше локтевого сгиба;
- желательно выбрать соответствующий размер манжеты (резиновая часть должна охватывать не менее $\frac{2}{3}$ от длины плеча и не менее $\frac{3}{4}$ его окружности);
- для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее 3 измерений с интервалом не менее минуты, при разнице 8 мм рт. ст. и более производят 2 дополнительных измерения; за конечное (регистрируемое) значение принимают среднее из двух последних измерений;
- для диагностики АГ должно быть выполнено не менее 2 измерений с разницей не менее недели;
- целесообразно также измерять давление на ногах (особенно у больных моложе 30 лет), желательно с помощью широкой манжеты (той же, что и для лиц с ожирением), располагая фонендоскоп в подколенной ямке.

Показания к проведению суточного амбулаторного мониторинга АД:

- выраженные различия в уровнях АД во время одного или нескольких визитов;
- подозрение на «гипертонию белого халата» у больных с низким риском развития ССЗ;
- симптомы, позволяющие предположить возможность развития гипотонических эпизодов;
- АГ, резистентная к проводимой фармакотерапии.

Обследование больных с подтвержденной АГ проводится в 2 этапа.

Первый этап — обязательные исследования (проводятся каждому пациенту с АГ).

При **сборе анамнеза** выявляют и учитывают следующие факторы:

- уровень и длительность повышения АД в прошлом, характер течения АГ (наличие гипертонических кризов);
- у женщин — связь АГ с беременностью, менопаузой, приемом гормональных контрацептивов, заместительной гормональной терапией;
- связь АГ с приемом каких-либо ЛС (ятрогенная АГ);
- данные о наличии ИБС, сердечной недостаточности, поражений ЦНС и периферических сосудов, СД, подагры, заболеваний почек;
- образ жизни, в том числе особенности питания (потребление поваренной соли, жирной пищи, крепкого кофе, чая);
- количественная оценка курения и физической активности;
- характер трудовой деятельности, профессиональные вредности;
- семейный анамнез.

Лабораторные и инструментальные исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- оценка суточной протеинурии (микроальбуминурия — раннее проявление поражения почек), бактериурии, концентрационной способности почек;
- определение в крови уровней калия, кальция, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина;
- исследование глазного дна (для исключения сужения артерий сетчатки, наличия геморрагий или экссудатов, отека диска зрительного нерва);
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ (выявление признаков ишемии и гипертрофии миокарда, метаболических изменений);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

В отсутствие данных, указывающих на наличие у пациента вторичной АГ, обследование на этом может быть завершено.

Второй этап — исследования, проводимые по показаниям.

А. Уточнение причины вторичной АГ.

- Радионуклидное исследование:

- почек (оценка их суммарной и раздельной функции);
- почечных артерий (выявление признаков стеноза).

- Допплерографическое УЗИ аорты и ее ветвей (выявление признаков атеросклероза почечных и брахицефальных артерий, коарктации аорты, неспецифического аортоартериита).
- Рентгенография черепа (исключение опухолей).
- Аортография и селективная почечная ангиография (диагностика вазоренальной АГ, выявление опухолей почек, надпочечников).
- Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, почек, надпочечников, аорты и ее ветвей.
- Полисомнография.
- Исследование гормонов:

в моче:

- катехоламинов и их метаболитов (исключение феохромоцитомы);
- 17-кетостероидов (исключение синдрома или болезни Иценко—Кушинга);

в крови:

- концентрация альдостерона и активность ренина с функциональными пробами (исключение первичного гиперальдостеронизма);
- кортизол (исключение кортикостеромы);
- гормоны щитовидной железы (выявление гипо- и гипертиреоза).

- В отдельных случаях — биопсия почек.

Б. Дополнительные исследования для выявления ФР риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней.

- Эхокардиография для уточнения наличия и выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка.
- УЗИ периферических сосудов.
- Определение липидного спектра крови.

Общие принципы лечения

Основная цель лечения — максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Задачи лечения:

- воздействие на выявленные обратимые ФР;
- коррекция АД до целевого уровня;
- лечение осложнений и сопутствующих заболеваний.

Тактика ведения больных с АГ

В зависимости от степени риска развития осложнений АГ определяется порог, с которого следует начинать лечение гипотензивными ЛС, и выбор методов снижения уровня АД до целевого.

В группе **низкого риска** проводят длительное наблюдение за больными (6—12 мес), контролируя соблюдение ими рекомендаций по изменению образа жизни.

При сохранении АД выше 140/90 мм рт. ст. следует начать медикаментозную монотерапию небольшими дозами гипотензивных ЛС:

- в отсутствие эффекта от монотерапии производят замену ЛС или назначают комбинированную фармакотерапию ЛС других групп;
- при наличии частичного эффекта дозу исходного ЛС увеличивают или добавляют к нему препарат другой группы (допустимо применение комбинированных ЛС).

Целевой уровень АД следует контролировать каждые 6 мес.

В группе **среднего риска** уровень АД и влияние ФР оценивают в течение нескольких недель (до 3—6 мес). При сохранении АД выше 140/90 мм рт. ст. начинают медикаментозную монотерапию гипотензивными ЛС в средних дозах:

- в отсутствие эффекта от монотерапии производят замену ЛС или назначают комбинированную фармакотерапию ЛС других групп;
- при наличии частичного эффекта к исходному ЛС добавляют препарат другой группы или назначают комбинированные ЛС.

Целевой уровень АД следует контролировать каждые 3 мес.

В группе **высокого и очень высокого риска** комбинированную фармакотерапию двумя гипотензивными ЛС начинают незамедлительно:

- в отсутствие эффекта от лечения назначают комбинированную терапию ЛС других групп;
- при наличии частичного эффекта дозы исходных ЛС повышают или добавляют к терапии 3-й препарат из другой группы.

При необходимости проводят лечение, направленное на коррекцию ФР и сопутствующих заболеваний.

Контрольные обследования больных проводят не реже чем через 3 мес.

При **«резистентной»** АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст. при терапии тремя препаратами в субмаксимальных дозах) показано дополнительное обследование для определения причин резистентности к фармакотерапии.

Изменение образа жизни показано всем больным с АГ, в том числе получающим медикаментозную терапию (особенно при наличии у них ФР).

Немедикаментозные методы лечения АГ включают:

- отказ от курения;
- снижение и/или нормализацию массы тела: достижение индекса массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м²;
- снижение потребления алкоголя до менее 30 г/сут у мужчин и менее 20 г/сут у женщин;
- увеличение физических нагрузок (регулярные аэробные, динамические физические нагрузки по 30—40 мин не менее 4 раз в неделю);
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут;
- комплексное изменение режима питания (увеличение потребления растительной пищи, уменьшение употребления насыщенных жиров, увеличение в рационе калия, кальция и магния).

Фармакотерапия АГ

При подборе гипотензивной терапии целесообразно:

- начинать лечение с наименьшей дозы гипотензивного ЛС (с целью уменьшения риска развития побочных эффектов). В отсутствие полноценного эффекта (невозможности достижения це-

левого АД) показано увеличение дозы ЛС при условии его хорошей переносимости;

- проводить комбинированную терапию ЛС в низких и средних дозах (для наиболее эффективного снижения АД и улучшения переносимости лечения). При недостаточной эффективности первого ЛС предпочтительнее добавление второго препарата (в низких дозах), а не повышение дозы исходного. Показано также применение комбинированных ЛС в низких дозах;
- заменять ЛС препаратом другой группы при отсутствии эффекта или при плохой переносимости начатой терапии. Не следует пытаться увеличить дозу исходного ЛС или добавить к лечению другой препарат;
- применять ЛС длительного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 ч при однократном ежедневном приеме;
- комбинировать гипотензивные ЛС с препаратами, влияющими на имеющиеся другие ФР (деагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими средствами).

Для лечения АГ одновременно применяют ЛС различных групп с целью:

- повышения эффективности терапии (в результате потенцирования действия препаратов);
- снижения частоты развития побочных эффектов;
- влияния на разные звенья патогенеза АГ;
- снижения риска поражения органов-мишеней.

Доброкачественная АГ

В качестве ЛС выбора применяют:

- диуретики;
- β-блокаторы;
- ингибиторы АПФ;
- антагонисты кальция;
- α-блокаторы;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- агонисты имидазолиновых рецепторов.

Диуретики

Показания: систолическая АГ, АГ с сопутствующей сердечной недостаточностью, АГ у пожилых больных, АГ на фоне СД (только индапамид):

Буметанид внутрь 0,4–5,0 мг 1 р/сут

или

Гидрохлоротиазид внутрь 12,5–25 мг

1 р/сут **или**

Индапамид внутрь 1,5–2,5 мг 1 р/сут

или

Клопамид внутрь 10–20 мг 1 р/сут

или

Спиронолактон внутрь

25–100 мг/сут.

Противопоказания: подагра, дислипидемия.

β-блокаторы

Показания: АГ в сочетании с ИБС (хроническими формами); АГ у больных, перенесших ИМ; АГ с нарушениями ритма сердца (тахикардиями), АГ с сопутствующей сердечной недостаточностью:

Атенолол внутрь 25–100 мг

1–2 р/сут **или**

Ацebutолол внутрь 200–800 мг

1–2 р/сут **или**

Бетаксолол внутрь 10–20 мг 1 р/сут

или

Биспролол внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут

или

Метопролол внутрь 100 мг 1 р/сут

или

Небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут **или**

Пиндолол внутрь по 10–40 мг

2–3 р/сут.

Противопоказания: бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит, блокада проводящих путей сердца (атриовентрикулярная блокада II и III степени), дислипидемия, большие физические нагрузки (в том числе у спортсменов), заболевания периферических сосудов.

Ингибиторы АПФ

Показания: АГ с сопутствующей сердечной недостаточностью и/или дисфункцией левого желудочка, АГ у больных, перенесших ИМ, АГ с сопутствующей диабетической нефропатией:

Беназеприл внутрь 2,5–10 мг
1–2 р/сут **или**
Каптоприл внутрь по 50–100 мг
2–3 р/сут **или**
Квинаприл внутрь 10–40 мг
1–2 р/сут **или**
Лизиноприл внутрь 5–20 мг 1 р/сут **или**
Моэксиприл внутрь 7,5–15 мг
1–2 р/сут **или**
Периндоприл внутрь 4–8 мг 1 р/сут
или
Трандолаприл внутрь 2–4 мг 1 р/сут
или
Фозиноприл внутрь 10–40 мг
1–2 р/сут **или**
Эналаприл внутрь 10–20 мг
1–2 р/сут.

Противопоказания: беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий (стеноз артерии единственной функционирующей почки).

Антагонисты кальция

Показания: АГ в сочетании с ИБС (хроническими формами), АГ у пожилых больных, систолическая АГ, АГ с сопутствующим поражением периферических сосудов, АГ с сопутствующей ХОБЛ:

Амлодипин 5–10 мг 1 р/сут **или**
Верапамил 240–480 мг 1–2 р/сут **или**
Дилтиазем-ретард 180–360 мг
2 р/сут **или**
Исрадин 5–10 мг 1 р/сут **или**
Лацидипин 2–6 мг 1 р/сут **или**
Нифедипин (формы пролонгированного действия) 30–60 мг 1 р/сут **или**
Фелодипин 5–10 мг 1 р/сут.

Противопоказания: блокада проводящих путей сердца (атриовентрикулярная блокада II и III степени — для верапамила и дилтиазема), застойная сердечная недостаточность.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Показания: АГ с сопутствующей сердечной недостаточностью и/или дисфункцией левого желудочка; АГ у больных, перенесших ИМ; АГ у больных, не переносящих ингибиторы АПФ; АГ с сопутствующей диабетической нефропатией:

Валсартан внутрь 80–160 мг
1 р/сут **или**
Ирбесартан внутрь 150–300 мг
1 р/сут **или**
Кандесартан внутрь 8–16 мг
1 р/сут **или**
Лозартан внутрь 50–100 мг
1 р/сут **или**
Телмисартан внутрь 20–160 мг
1 р/сут **или**
Эпросартан внутрь 600 мг 1 р/сут.

Противопоказания: беременность, двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз артерии единственной функционирующей почки).

α-блокаторы

Показания: АГ с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы, АГ на фоне нарушения толерантности к глюкозе, АГ у больных с дислипидемией:

❖ **ОСМО-Адалат®** (нифедипин ГИТС) обеспечивает эффективный 24-часовой контроль АД при монотерапии более чем у 70% больных. Показанное в исследовании INSIGHT снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (включая фатальные и нефатальные инсульты и инфаркт миокарда) на 50% зарекомендовало ОСМО-Адалат как идеальный АК для продолжительной терапии с наиболее доказанным отдаленным успехом у больных с дополнительными факторами риска и сопутствующими заболеваниями [ИБС, ХОБЛ, диабет, подагра, дислипидемия] (Brown M.J. et al. Lancet, 2000; 35). ОСМО-Адалат препятствует прогрессированию кальциноза коронарных артерий [Simon A. et al. Circulation, 2001; 103; Motro M. et al. Hypertension, 2001; 37] и восстанавливает нарушенную функцию эндотелия коронарных артерий вне зависимости от степени гипотензивного эффекта [The ENCORE I study. Circulation, 2003; 107].

■ Доксазозин внутрь 1—8 мг 1 р/сут **или**
 Празозин внутрь по 1—2 мг 2—3 р/сут.

Противопоказания: ортостатическая гипотония, сердечная недостаточность.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Показания: АГ на фоне метаболического синдрома, АГ у больных с СД, АГ у больных с микроальбуминурией:

■ Моксонидин внутрь 0,4 мг 1 р/сут.

Противопоказания: блокада проводящих путей сердца (атриовентрикулярная блокада II и III степени), тяжелая сердечная недостаточность.

При неосложненной АГ предпочтение следует отдавать диуретикам и ББ.

Рациональные сочетания гипотензивных ЛС

ББ + диуретик

■ Атенолол внутрь 50 или 100 мг

+

■ Хлорталидон внутрь 25 мг 1 р/сут

или

■ Бисопролол внутрь 2,5, 5 или 10 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 6,25 мг 1 р/сут

или

■ Метопролол внутрь 50 или 100 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 25 или 50 мг 1 р/сут

или

■ Пиндолол внутрь 10 мг

+

■ Клопамид внутрь 5 мг 1 р/сут.

Ингибитор АПФ + диуретик

■ Каптоприл внутрь 25 или 50 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 или 25 мг 1 р/сут

или

■ Лизиноприл внутрь 20 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 мг 1 р/сут

или

■ Периндоприл внутрь 2 мг

+

■ Индапамид внутрь 0,625 мг (может применяться в качестве средства для начальной терапии АГ) 1 р/сут

или

■ Эналаприл внутрь 10 или 20 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 или 25 мг 1 р/сут.

Блокатор рецепторов ангиотензина II + диуретик

■ Валсартан внутрь 80 или 160 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 мг 1 р/сут

или

■ Ирбесартан внутрь 150 или 300 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 мг 1 р/сут

или

■ Лозартан внутрь 50 или 100 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 или 50 мг 1 р/сут.

ББ + антагонист кальция из группы дигидропиридинов

■ Метопролол внутрь 50 или 100 мг

+

■ Фелодипин внутрь 5 или 10 мг 1 р/сут.

Ингибитор АПФ + антагонист кальция

■ Беназеприл внутрь 10 или 20 мг

+

■ Амлодипин внутрь 2,5 или 5 мг 1 р/сут

или

■ Эналаприл внутрь 5 мг

+

■ Дилтиазем внутрь 180 мг 1 р/сут

или

■ Эналаприл внутрь 5 мг

+

■ Фелодипин внутрь 5 мг 1 р/сут.

ЛС центрального действия + диуретик

■ Гуанфацин внутрь 0,5 или 1 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 или 25 мг 1 р/сут

или

■ Моксонидин внутрь 0,2 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 или 25 мг 1 р/сут

или

■ Лизиноприл внутрь 20 мг

+

■ Гидрохлоротиазид внутрь 12,5 мг 1 р/сут.

Неотложные состояния

Выделяют две группы состояний, при которых требуется быстрое снижение АД.

- **Состояния, при которых требуется экстренная терапия (снижения АД в течение первых минут и часов) и которые сопровождаются появлением или усугублением признаков поражения органов-мишеней**, таких как нестабильная стенокардия, ИМ, острая левожелудочковая недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, эклампсия, инсульт, отек диска зрительного нерва.

Незамедлительное снижение АД может потребоваться также при травматическом поражении ЦНС, после оперативного вмешательства, при угрозе кровотечения и т.д. Применяют ЛС, начало действия которых варьирует от 1 до 10—20 мин после введения:

Гидралазин в/в или в/м 10—20 мг **или**

Магния сульфат в/в или в/м 25% р-р (при гипертонической энцефалопатии), 5—20 мл **или**

Дроперидол в/в (при острой левожелудочковой недостаточности) 1,25—5 мг **или**

Клонидин в/в 0,01% р-р (дополнительно разведя в 20 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) 0,5—1 мг **или**

Лабеталол в/в 2 мг/мин до суммарной дозы 50—300 мг (больной должен пребывать в положении лежа во время введения и в течение 3 ч после него) **или**

Натрия нитропруссид в/в 0,5—1,0 мкг/кг/мин **или**

Нитроглицерин в/в 5—100 мкг/мин **или**
Фуросемид в/в 20—100 мг **или**

Эналаприлат в/в 1,25 мг медленно в течение 5 мин.

В течение первых 2 ч АД должно быть снижено на 25%, в течение последующих 2—6 ч — до 160/100 мм рт. ст. Не следует снижать уровень АД слишком быстро (во избежание ишемии головного мозга, почек и миокарда). При АД выше 180/120 мм рт. ст. его следует измерять каждые 15—30 мин.

- **Состояния, при которых требуется снижение АД в течение нескольких часов (неосложненное течение гипертонического криза) и которые не сопровождаются появлением признаков поражения органов-мишеней.**

Гипертонический криз может быть купирован с помощью приема одного из ЛС, начало действия которых варьируют от 5 до 60 мин после приема:

Каптоприл внутрь 12,5—50 мг **или**

Клонидин внутрь 0,075—0,15 мг (возможно увеличение дозы на 0,1 мг каждый час до суммарной дозы 0,8 мг) **или**

Лабеталол внутрь 100—200 мг **или**

Нифедипин внутрь 10—20 мг **или**

Празозин внутрь 1—2 мг **или**

Фуросемид внутрь 20—40 мг.

В отсутствие снижения АД через 30—40 мин на 10—15% от исходного уровня следует повторить прием того же ЛС или принять другой препарат (из перечисленных).

Лечение неосложненного гипертонического криза может проводиться в амбулаторных условиях. При гипертоническом кризе, не купирующемся на догоспитальном этапе, а также сочетающемся с выраженной энцефалопатией и другими осложнениями, требуется экстренная госпитализация.

Синдром злокачественной АГ

Злокачественная АГ характеризуется выраженными изменениями в органах-мишенях и нарушением ауторегуляции деятельности жизненно важных органов. Снижение АД проводят в два этапа:

- не более чем на 25% от исходного уровня;
- далее до целевого уровня в зависимости от индивидуальной переносимости лечения.

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения АД применяют комбинированную терапию, включающую 3—4 ЛС выбора.

Диуретик + ББ + антагонист кальция

- Гидрохлоротиазид *внутри* 12—25 мг
1 р/сут
- +
- Бетаксолол *внутри* 10—20 мг 1 р/сут **или**
Атенолол *внутри* 25—50 мг 1—2 р/сут
- +
- Нифедипин (формы пролонгированного действия) *внутри* 30—60 мг 1 р/сут **или**
Амлодипин *внутри* 5—10 мг 1 р/сут.

В отсутствие эффекта от лечения к терапии необходимо добавить **ингибитор АПФ**:

- Фозиноприл *внутри* 10—40 мг
1—2 р/сут **или**
Эналаприл *внутри* 10—20 мг
1—2 р/сут.

Диуретик + ББ + ингибитор АПФ

- Гидрохлоротиазид *внутри* 12—25 мг
1 р/сут
- +
- Бетаксолол *внутри* 10—20 мг 1 р/сут **или**
Атенолол *внутри* 25—50 мг
1—2 р/сут
- +
- Фозиноприл *внутри* 10—40 мг
1—2 р/сут **или**
Эналаприл *внутри* 10—20 мг
1—2 р/сут.

При неэффективности лечения необходимо добавить **антагонист кальция**:

- Амлодипин *внутри* 5—10 мг 1 р/сут **или**
Нифедипин (формы пролонгированного действия) *внутри* 30—60 мг 1 р/сут.

Диуретик + ББ + α-блокатор

- Гидрохлоротиазид *внутри* 25 мг
1 р/сут
- +
- Метопролол *внутри* 100 мг 1 р/сут **или**
Пиндолол *внутри* по 10—40 мг 2 р/сут
- +

■ Доксазозин *внутри* 1—8 мг/сут.

Для повышения эффективности гипотензивной терапии возможно применение экстракорпоральных методов лечения — двух или трех процедур гемосорбции, плазмафереза или изолированной ультрафильтрации плазмы крови (по показаниям).

Рефрактерная АГ

■ С.м. «Синдром злокачественной АГ».

АГ у больных отдельных групп**Пожилые пациенты**

Доказана необходимость гипотензивной терапии у пожилых пациентов с систолической и изолированной систолической АГ.

- Лечение следует начинать с немедикаментозных мер (ограничение потребления поваренной соли и снижение массы тела).
- Начальная доза гипотензивных ЛС может быть снижена в 2 раза от средней.
- Рекомендуется начинать лечение с диуретиков (индапамид ретард). Эффективны антагонисты кальция длительного действия. При наличии сопутствующих заболеваний назначают ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.
- С осторожностью следует применять β-блокаторы, вазодилаторы прямого действия, высокие дозы диуретиков.
- Необходимо учитывать возможность развития ортостатической гипотонии.

Женщины

- Прием гормональных контрацептивов относится к ФР развития АГ. В случае развития АГ данные ЛС следует отменить.
- АГ не является противопоказанием к проведению заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе, однако на начальных этапах лечения необходимо контролировать уровень АД (так как возможно его повышение).

Беременные

У больных данной группы препаратом выбора является метилдопа:

*Метилдопа внутрь 250 мг
1 р/сут, каждые 2 дня доза
может быть увеличена
на 250 мг до максимальной 2 г
2—3 р/сут.*

По показаниям возможно применение ББ, лабеталола, верапамила.

- Для быстрого снижения АД (преэклампсия) показаны нифедипин, лабеталол, гидралазин, магния сульфат.
- Противопоказаны ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (тератогенное действие).

Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями

- Снижение АД должно проводиться постепенно до достижения минимальных переносимых уровней.
- Необходимо учитывать возможность развития ортостатической гипотонии.
- Критерии эффективности терапии: стабильность уровня АД в течение суток, отсутствие гипертонических кризов, достижение устойчивой компенсации имеющихся цереброваскулярных расстройств.
- Для снижения риска развития повторного инсульта применяют ингибиторы АПФ (периндоприл) в сочетании с диуретиками (индапамид):

*Периндоприл внутрь 4—8 мг
1 р/сут*

+

*Индапамид внутрь 2,5 мг
1 р/сут.*

Больные ИБС

- Рекомендуется начинать лечение с ББ и ингибиторов АПФ или антагонистов кальция длительного действия.
- Больным, перенесшим ИМ, показано применение ББ без внутренней симпатомиметической активности.
- При наличии противопоказаний к назначению ББ применяют верапамил или дилтиазем.

- Следует избегать назначения ЛС, которые вызывают быстрое снижение АД, сопровождающееся рефлекторной тахикардией.

Пациенты с застойной СН

- Рекомендуется назначать ингибиторы АПФ (возможно в сочетании с диуретиками).
- При сердечной недостаточности I—III функционального класса эффективна и безопасна терапия ББ.

Пациенты с бронхиальной астмой и ХОБЛ

- Использование ББ (в любой лекарственной форме) противопоказано.
- Ингибиторы АПФ применяют с осторожностью; при появлении кашля требуется их отмена. Предпочтительны блокаторы рецепторов ангиотензина II. Возможно применение антагонистов кальция.
- Препараты, назначаемые для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ, могут способствовать повышению АД. Предпочтительны кромогликат натрия, ипратропиум бромид, ингаляционные глюкокортикоидные средства.

Пациенты с синдромом обструктивного апноэ во время сна

- АГ страдают почти 50% таких больных.
- Рекомендованы ББ (в отсутствие ХОБЛ).
- Необходим индивидуальный подбор гипотензивных ЛС.

Оценка эффективности лечения**Целевые уровни АД:**

- у всех пациентов, за исключением лиц с СД и хронической почечной недостаточностью: менее 140/90 мм рт. ст.;
- у пациентов с СД: менее 130/85 мм рт. ст.;
- у пациентов с хронической почечной недостаточностью и протеинурией более 1 г/сут: 120/75 мм рт. ст.

Достижение целевого АД должно быть постепенным и хорошо переносимым.

Критерии эффективности лечения злокачественной АГ:

- снижение АД на 25% и более по сравнению с исходным;
- исчезновение симптомов дисциркуляторной гипертонической энцефалопатии;
- положительная динамика в состоянии глазного дна;
- улучшение функции почек.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Лабеталол при внутривенном применении способен вызывать ортостатическую гипотонию.

Применение некоторых **ингибиторов АПФ** может вызвать кашель; при ХОБЛ их следует применять с осторожностью. Прием **моксонидина** может сопровождаться сухостью во рту, утомляемостью, слабостью, головокружением, периферическими отеками.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение ЛС центрального действия, таких как **клонидин**, **метилдопа** рекомендуется в качестве альтернативных ЛС из-за высокого риска развития побочных эффектов. Данные ЛС можно назначать в низких дозах предпочтительно в сочетании с другими гипотензивными ЛС.

Применение **вазодилаторов прямого действия** (гидралазин, миноксидил) в качестве ЛС выбора не рекомендуется.

Нифедипин не рекомендуется принимать под язык, так как резкое снижение АД может вызвать у некоторых больных ишемию миокарда и головного мозга.

К **нерациональным комбинациям** ЛС относятся следующие:

- антагонист кальция + диуретик;
 - антагонист кальция + α -блокатор;
 - ББ + препарат центрального действия.
- Для сочетания ББ с ингибитором АПФ адекватный гипотензивный эффект не выражен. Данная схема лечения показана

только пациентам с застойной сердечной недостаточностью.

При беременности не рекомендуется применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, так как они могут оказывать тератогенное действие на плод.

Прогноз

Выделяют 4 **степени риска** развития неблагоприятного клинического исхода при АГ:

- **низкий риск** — I степень АГ в отсутствие других ФР, поражения органов-мишеней и других сопутствующих заболеваний;
- **средний риск** — I—II степень АГ при наличии 1—2 других ФР (кроме СД) или II степень АГ в отсутствие ФР ее развития;
- **высокий риск** — I—II степень АГ при наличии 3 ФР и более, поражения органов-мишеней или СД, а также III степень АГ в отсутствие других ФР;
- **очень высокий риск** — I—III степень АГ при наличии сопутствующих заболеваний, заболевания сердечно-сосудистой системы и почек, а также III степень АГ при наличии 1—2 ФР или более 3 ФР в сочетании с поражением органов-мишеней.

Риск развития инсульта или ИМ в течение 10 лет для указанных групп больных составляет соответственно менее 15%, 15—20%, 20—30% и 30% и более.

Литература

1. Гогин Е.Е. *Гипертоническая болезнь*. М., 1997.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. *Лечение артериальной гипертензии*. М., 1999.
3. Ратнер Н.А. *Артериальные гипертензии*. М.: Медицина, 1974.
4. *Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов*. 2002.



Применение ингибитора АПФ Диротона (лизиноприла) для лечения пациентов с артериальной гипертензией

В последние годы при лечении больных артериальной гипертензией (АГ) все большую роль играют ингибиторы АПФ (ИАПФ). **Диротон** (лизиноприл) — активный препарат, не метаболизирующийся в печени. Абсорбция происходит медленнее, чем у других ИАПФ, что связано с водорастворимостью препарата. Способность лизиноприла проникать через биологические мембраны зависит от концентрации, происходит по пассивному механизму через опосредованную переносчиком транспортную систему¹. Лизиноприл является **единственным ингибитором АПФ с линейной кривой «доза — ответ»²**. Это дает преимущество в виде предсказуемости эффекта, легкости в выборе и титровании необходимой дозы. В исследованиях с использованием суточного мониторирования АД показано, что лизиноприл является эффективным антигипертензивным средством, действующим на протяжении полных суток, не нарушая суточных ритмов АД^{3, 4}.

Эффективность лечения тучных пациентов с АГ

Из всех гипотензивных препаратов ИАПФ оказывают наиболее благоприятное в метаболическом плане лечебное воздействие, способны уменьшать инсулинорезистентность, однако подавляющее большинство ИАПФ — липофильные соединения (распределяются в жировую ткань, в связи с чем необходимо увеличивать их дозы для достижения желаемого терапевтического эффекта). **Лизиноприл — единственный гидрофильный ИАПФ, который не распределяется в жировую ткань⁵**.

В рандомизированном многоцентровом исследовании TROPHY⁶ у больных с ожирением и АГ после 12 недель лече-

ния как лизиноприлом, так и гидрохлортиазидом (ГХТ) эффективно снижалось офисное диастолическое и систолическое АД (ДАД и САД) по сравнению с действием плацебо. Амбулаторное суточное мониторирование показало, что лизиноприл и ГХТ достоверно снижали среднее суточное АД, но лизиноприл снижал среднее суточное ДАД больше, чем ГХТ. У 60% пациентов, получавших лизиноприл, офисное ДАД было ниже 90 мм рт. ст., и только у 43% больных, получавших ГХТ, оно было ниже 90 мм рт. ст. Только после лечения ГХТ уровень глюкозы в плазме крови статистически значимо увеличился, а уровень калия снизился.

Влияние на обратное развитие поражений органов-мишеней (в том числе у пациентов высокого риска и «проблемных» для лечения категорий)

Лизиноприл способен эффективно уменьшать массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) независимо от степени снижения АД. В рандомизированном многоцентровом исследовании SAMPLE наряду с реверсией гипертрофии ЛЖ у пациентов с гипертоническим сердцем лизиноприл вызывал обратное развитие миокардиального фиброза, приводящего к нарушению диастолической функции сердца⁷. В проспективном рандомизированном сравнялось действие лизиноприла и ГХТ у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией и дисфункцией ЛЖ. При лечении лизиноприлом уменьшились объемная фракция коллагена и концентрация маркера фиброза гидроксипролина в миокарде. Одновременно улучшилась диастолическая функция сердца⁸.

Опыт применения Диротона (лизиноприла) у пациентов с АГ, принимающих нестероидные противовоспалительные средства

Одной из проблем лечения ИАПФ является снижение их эффективности на 30–40% при совместном применении с нестероидными противовоспалительными средствами. Гипотензивная эффективность Диротона не снижалась при совместном применении с индометацином, ацетилсалициловой кислотой в средних терапевтических дозах⁹, что особенно важно при лечении пожилых пациентов, а также пациентов с АГ и сопутствующими воспалительными и дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Опыт применения Диротона (лизиноприла) у больных с АГ и хроническими заболеваниями легких

На фоне лечения Диротоном у больных с бронхолегочной патологией отмечено достоверное снижение среднесуточных уровней САД и ДАД. Диротон при этом оказывал равномерное антигипертензивное действие в течение суток. Усиление кашля при лечении Диротоном практически не наблюдалось. У больных АГ с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями Диротон хорошо переносится и безопасен¹⁰.

Таким образом, лечение Диротоном эффективно и безопасно как при АГ, так и при дисфункции миокарда ЛЖ. Его можно назначать пациентам с нарушенной функцией печени, больным с избыточным весом, больным сахарным диабетом, а также больным, получающим НПВС.

Литература

1. Friedman D.I., Amidon G.L. Intestinal absorption mechanism of dipeptide angiotensin converting enzyme inhibitors of the lysyl-proline type: lisinopril and SQ 29,852. *J. Pharm. Sci.* 1989 Dec; 78 (12): 995–8.

2. Song J.C., White C.M. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin. Pharmacokinet* 2002; 41(3): 207–24.
3. Cirillo V.J., Gomes H.J., Salonen J. et al. Lisinopril: Dose-peak effect relationship in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 25: 533–538.
4. Gomez H.J., Cirillo V.J., Sromovsky J.A. et al. Lisinopril dose response relationship in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 28 (4): 415–420.
5. Geronoz I., Krzesinski J.M. Obesity and hypertension: from physiopathology to treatment. *Rev. Med. Liege* 2000 Oct; 55 (10): 921–928.
6. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension*, Jul 1997; 30 (1 Pt 1): 140–145.
7. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation* 1997; 95 (6): 1464–1470.
8. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*, 2000; 102 (12): 1388–1393.
9. Савенков М.П., Иванов С.Н. Антигипертензивный эффект эналаприла малеата и лизиноприла при применении нестероидных противовоспалительных средств. *Тер. архив*, 2001; 9: 27–31.
10. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Белов А.А. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротоном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Русский медицинский журнал*, 2002; 10 (10): 472–474.



Небилет для лечения артериальной гипертензии: клиническая фармакология и клиническая эффективность

В последние годы появились новые β -блокаторы, отличающиеся наличием дополнительных вазодилатирующих свойств. **Небиволол** является представителем этого нового поколения β -блокаторов. Он является наиболее высоко-селективным β -блокатором, чем другие препараты этой группы. Сила связывания с β_1 -адренорецепторами почти в 290 раз превосходит силу связывания с β_2 -адренорецепторами¹. Это в 19 раз более высокая степень селективности к β_1 -адренорецепторам, чем у атенолола, и в 12 раз, чем у метопролола и бисопролола.

Небиволол отличается от других β -блокаторов наличием вазодилатирующего действия, которое не связано с его β -блокирующей активностью. Установлено, что микромолярные концентрации небиволола приводят к высвобождению эндотелиального оксида азота (NO), образуящегося из L-аргинина с помощью NO-синтазы². Имеются данные, что небиволол обладает антиоксидантными свойствами, подобно карведилолу, что приводит к стабилизации NO³.

Небиволол представляет собой рацемическую смесь двух изомеров D- и L-в соотношении 1:1. Фармакологическая активность и свойства изомеров различны. D-изомер небиволола имеет в 100 раз большую β -блокирующую активность, чем L-изомер⁴. Предполагают, что влияние небиволола на функцию миокарда связано не только с β -блокадой и наличием вазодилатирующих (эндотелийзависимых) свойств, но и модулированием функции эндотелиального эндотелия. L-изомер в большей степени стимулирует синтез

NO, чем D-изомер; в результате достигается модулирующее влияние на эндотелиальную функцию. Таким образом, смесь D- и L-изомеров, составляющая небиволол, обеспечивает потенцирование свойств каждого составляющего и обуславливает гемодинамические свойства препарата, в особенности его гипотензивную активность.

Гемодинамический профиль небиволола связан с его вазодилатирующими свойствами. Он снижает ОПСС в среднем на 18% как у больных с АГ, так и с нарушенной диастолической функцией миокарда^{5,6}. Гемодинамические эффекты небиволола сопровождаются не только артериодилатацией, но и венодилатацией и уменьшением преднагрузки, наряду с сохранением или даже уменьшением посленагрузки, что в свою очередь способствует поддержанию сердечного выброса (СВ)⁷.

Увеличение СВ и ударного объема (УО) под влиянием небиволола обусловлено не только гемодинамическими эффектами, но и его воздействием на функцию миокарда. В отличие от других β -блокаторов, небиволол улучшает систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, что было показано в клинических исследованиях как у добровольцев, так и у больных с АГ с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также у пациентов с сердечной недостаточностью⁵.

У больных с нарушением функции левого желудочка небиволол снижает ЧСС одновременно с конечным диастолическим давлением в полости левого желудочка и систолическим АД. В дозе 5 мг небиволол увеличивает УО во всех группах больных.

У больных с АГ небиволол в дозе 2,5—5 мг приводит к снижению СВ эквивалентно атенололу в дозе 50—100 мг. У больных с сердечной недостаточностью ФВ увеличивается при сохраненном СВ^{6,8,9}. Это подтвердило и международное исследование ENECA¹³, проведенное у больных с сердечной недостаточностью.

При длительном применении (6 месяцев) небиволол в дозе 5 мг приводил к снижению массы миокарда левого желудочка, подобно атенололу, у больных с АГ и ГЛЖ².

Гипотензивное действие небиволола развивается уже после 1-й недели лечения; при длительном лечении, вплоть до 12 месяцев, эффект стабильно удерживается. Синдрома отмены в виде обострения гипертонии после прекращения приема небиволола не наблюдается, при этом АД медленно, в течение 1 месяца, возвращается к исходному уровню^{10,11}.

Небиволол имеет оптимальный показатель стабильности гипотензивного действия препаратов Т/Р (отношение конечного эффекта к пиковому эффекту) от 70 до 90%^{11,12}), что позволяет его применять 1 раз в сутки. Общее число респондеров к монотерапии небивололом составляет 58—65% после 4 недель лечения и при продолжении лечения увеличивается до 81%³. 5 мг небиволола 1 раз в сутки достоверно снижает САД и ДАД в течение дневного и ночного периодов, а также в ранние утренние часы, одновременно снижая нагрузку давлением до 50% и менее¹¹. Это обеспечивает адекватный 24-часовой контроль АД у больных с АГ.

Как и у других β -блокаторов, гипотензивное действие небиволола сопровождается гуморальными эффектами: снижением уровня ренина на 52% и альдостерона на 29% у больных с АГ без нарушения функции почек и на 33% у пациентов со стенозом почечной артерии³. Это дополняет прямое вазодилатирующее действие небиволола. Препарат не влияет на показатели почечной гемодинамики

(сопротивление почечных артерий, клубочковая фильтрация, почечный кровоток, фильтрационная фракция) как у больных с нормальной, так и нарушенной функцией почек на фоне АГ³.

Литература

1. Cleophas T.J. *Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on 1-adrenergic receptors.* J. Clin. Med. 1998; 2: 2—8.
2. Cockcroft J.R., Chowienczyk P.J., Brett S.E., Chen C.P.H., et al. *Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274: 1067—1071.
3. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E., Iannucci R., et al. *Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 51: 493—498.
4. Van de Water A., Janssens W., Van Nueten J., et al. *Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent and selective 1-adrenergic antagonist.* J. Cardiovasc. Pharmacol. № 5, 1988; 11: 552—563.
5. Himmelmann A., Hender T., Snoeck E., et al. *Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral D- and L-nebivolol in hypertensive patients.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 51: 259—264.
6. Wisenbaugh T., Kotz I., Davis J., et al. *Long-term (3months) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy.* J. Amer. Coll. Cardiol. 1993; 21: 1094—1100.
7. Bowman A.J., Chen C.P.L.H., Ford G.A. *Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol.* Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 38: 199—204.
8. Rousseau M., Chapelle F., van Eyck C., Stolleru L., et al. *Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dys-*

РЕФЕРАТИВНЫЙ ОБЗОР

- function. *J. Cardiac. Failure.* 1996; 2 (1): 15—23.
9. Uhlir O., Dvorac I., Gregor P., Malek I., et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J. Cardiac. Failure.* 1997; 3 (4): 271—276.
10. Lacourciere Y., Lefebvre J., Poirier L. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. *Am. J. Hypertens* 1994; 7: 137—145.
11. Van Nueten L., Schelling A., Vertommen C., et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomized trial. *J. Hum. Hypertens* 1997; 11: 813—819.
12. Lacourciere Y., Lefebvre J., Poirier L., et al. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am. J. Therap.* 1991; 1: 74—80.
13. ENECA study. Data on file. Berlin-Chemie 2003.



Энам — препарат выбора при осложненной и неосложненной артериальной гипертензии

В связи с широкой распространенностью и высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медико-социальных проблем современного здравоохранения. Эффективная гипотензивная терапия приводит к значительному снижению общей смертности, частоты возникновения мозговых инсультов, хронической сердечной и почечной недостаточности.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) относятся к препаратам выбора при лечении как АГ, так и сердечной недостаточности. Одним из давно используемых и хорошо зарекомендовавших себя ИАПФ является эналаприла малеат. По данным разных авторов, эффективность монотерапии эналаприлом составляет 60—75%^{1, 2, 3}.

В открытом перекрестном рандомизированном исследовании оценивалась клиническая эффективность оригинального препарата эналаприла малеата и его аналога **Энама** у больных мягкой и умеренной АГ⁴. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Первоначальная доза препарата составила 10 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 недели доза увеличивалась до 20 мг/сут. Обычно для достижения необходимого антигипертензивного эффекта увеличение дозы эналаприла малеата с 10 до 20 мг/сут требуется примерно у одной трети пациентов с АГ¹. В проведенном исследовании препараты обладали сравнимым антигипертензивным эффектом. Не было выявлено значимых отличий в оценке эффективности проводимой терапии. Сравнимой оказалась и переносимость.

Согласно результатам ряда исследований, при длительной фармакотерапии гипертонической болезни смертность и за-

болеваемость от инсульта снижается на 40%, в то время как от ИБС — только на 8—14%⁵. Значительно ухудшает прогноз то, что ишемические эпизоды протекают в виде безболевой ишемии миокарда. Помимо антигипертензивного действия эналаприла, большое значение имеет влияние препарата на безболевую ишемию миокарда у больных АГ. По данным повторного суточного ЭКГ-мониторирования, в результате терапии Энамом достоверно уменьшалось количество ночных снижений сегмента ST⁶. К концу курсовой терапии (10—14 дней) Энамом в дозе 10—20 мг/сут уменьшилось среднее количество эпизодов безболевой ишемии миокарда на 41% ($p < 0,05$), а также продолжительность снижения сегмента ST с 12 ± 1 до $6 \pm 0,6$ мин ($p < 0,001$)⁶.

ИАПФ (в частности, эналаприла малеат) являются препаратами выбора для коррекции артериального давления (АД) у больных с метаболическим синдромом. Проводился анализ влияния Энама на величину суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом и пациентов с сочетанием факторов риска ИБС. Для расчета суммарного коронарного риска (в %) использовалась модель исследования PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), составляющими которой являются: возраст, среднее АД, уровни общего холестерина или холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, статус курения, наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, ИБС у родственников первой степени родства. На фоне 8-недельной монотерапии Энамом уровень суммарного коронарного риска снизился в диапазоне от 12 до 28%, при этом выраженный антигипертензивный эффект со-

проводился улучшением метаболических показателей⁷.

Выявлено влияние эналаприла на процессы, происходящие в эндотелии сосудов при развитии острого коронарного синдрома. Применение Энама в дозе 10—20 мг/сут в ранние сроки острого коронарного синдрома оказывало корректирующее влияние на декомпенсированную эндотелиальную дисфункцию (достоверно снижало количество десквамированных эндотелиоцитов) и способствовало переходу в стадию компенсации⁸.

АГ встречается приблизительно у 40% больных СД 2-го типа, причем в 70—80% случаев АГ приходится на эссенциальную гипертензию и только у 30% больных СД гипертензия является следствием поражения почек⁹. В настоящее время не вызывает сомнений способность ИАПФ улучшать диастолическую функцию левого желудочка сердца за счет торможения пролиферации фибробластов, уменьшения содержания коллагена в миокарде и обратного развития гипертрофии миокарда¹¹. Применение Энама в дозе 20 мг в сутки в течение 4 недель позволяло эффективно устранять дисфункцию эндотелия и нарушения диастолического расслабления левого желудочка, которые обнаруживаются у пациентов СД и АГ, практически не оказывая влияния на показатели углеводного и липидного обмена¹¹. Способность эналаприла эффективно улучшать систолическую функцию ЛЖ как при ХСН, так и АГ подтверждена в ряде исследований^{12, 13}.

Таким образом, полученные результаты исследований позволяют рекомендовать Энам в качестве препарата выбора при лечении пациентов с АГ, ХСН, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Литература

1. Zanchetti A., et al. Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild and moderate hypertension. *Hum. Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): 57—59.
2. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. *The advance continues*. 3 edition. Authors' Publishing House, New York 1999; 275.
3. Rangoonwala B., et al. Management of hypertension and its sequelae with ACE inhibitors: biochemical, pharmacological and clinical aspects. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52: 492—500.
4. Марцевич С.Ю. и соавт. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003; 2 (2): 33—37.
5. McMahon P., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1: effects of prolonged differences in blood pressure. *Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. *Lancet* 1990; 335: 765—774.
6. Лазарева О.Н. и соавт. Сравнительная оценка влияния амлодипина (Стамло) и эналаприла (Энама) на уровень артериального давления, безболевого ишемии миокарда и диастолическую дисфункцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией.
7. Мамедов М.Н. и соавт. Значение суммарного коронарного риска у больных с метаболическим синдромом: влияние 8-недельной терапии эналаприлом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3 (1): 66—71.
8. Омеляненко М.Г. и соавт. Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3 (2): 49—52.
9. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете. *Кардиология*, 1999; 6: 59—65.
10. Минушкина Л.О. и соавт. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у боль-

- ных с артериальной гипертонией. Кардиология, 2000; 9: 23—26.
11. Кательницкая Л.И., Тренева Г.О. Эффективность эналаприла малеата при лечении артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом. Российский кардиологический журнал, 2002; 5 (37): 54—59.
12. Бартош Л.Ф. и соавт. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — эналаприла на показатели гемодинамики у больных сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002; 1; 3.
13. Евсиков Е.М., Люсов В.А. и соавт. Особенности воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при продолжительной гипотензивной терапии. Российский кардиологический журнал, 2002; 2 (34).

Глава 24. Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия

АГ, обусловленная заболеваниями почек

- АГ при
гломерулонефрите
и пиелонефрите 322
- АГ при диабетической
нефропатии 324
- Вазоренальная АГ 326

АГ, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы

- АГ при коарктации
аорты 328
- АГ при неспецифическом
аортоартериите 330

АГ, обусловленная заболеваниями органов эндокринной системы

- АГ при гиперсекреции
минералокортикоидов . 332
- АГ при гиперсекреции
глюкокортикоидов
(синдром и болезнь
Иценко—Кушинга) ... 334
- АГ
при феохромоцитоме . 336
- АГ при гипотиреозе ... 339

Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (АГ) — АГ, причина которой установлена. При этом повышение артериального давления (АД) является лишь одним из симптомов заболевания.

Эпидемиология

Вторичная АГ обнаруживается у 5—25% пациентов с АГ. Наиболее частой причиной повышения АД у таких больных является поражение почек. АГ возникает у 85% больных с хроническими заболеваниями почек различной этиологии.

Классификация

В зависимости от этиологии выделяют следующие основные формы вторичной АГ:

- АГ, обусловленная заболеваниями почек;
- АГ, обусловленная заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- АГ, обусловленная заболеваниями органов эндокринной системы;
- АГ, обусловленная поражением центральной нервной системы (ЦНС);
- АГ, обусловленная приемом ЛС или воздействием других экзогенных веществ.

Этиология и патогенез

Заболевания почек:

- острый и хронический гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит;
- диабетическая нефропатия (диабетический гломерулосклероз);
- туберкулез;
- опухоли;
- врожденные аномалии развития (гипоплазия, поликистоз, гидронефроз и др.).

Заболевания сердечно-сосудистой системы:

- стеноз почечных артерий (вазоренальная АГ);
- коарктация аорты;
- атеросклероз аорты;

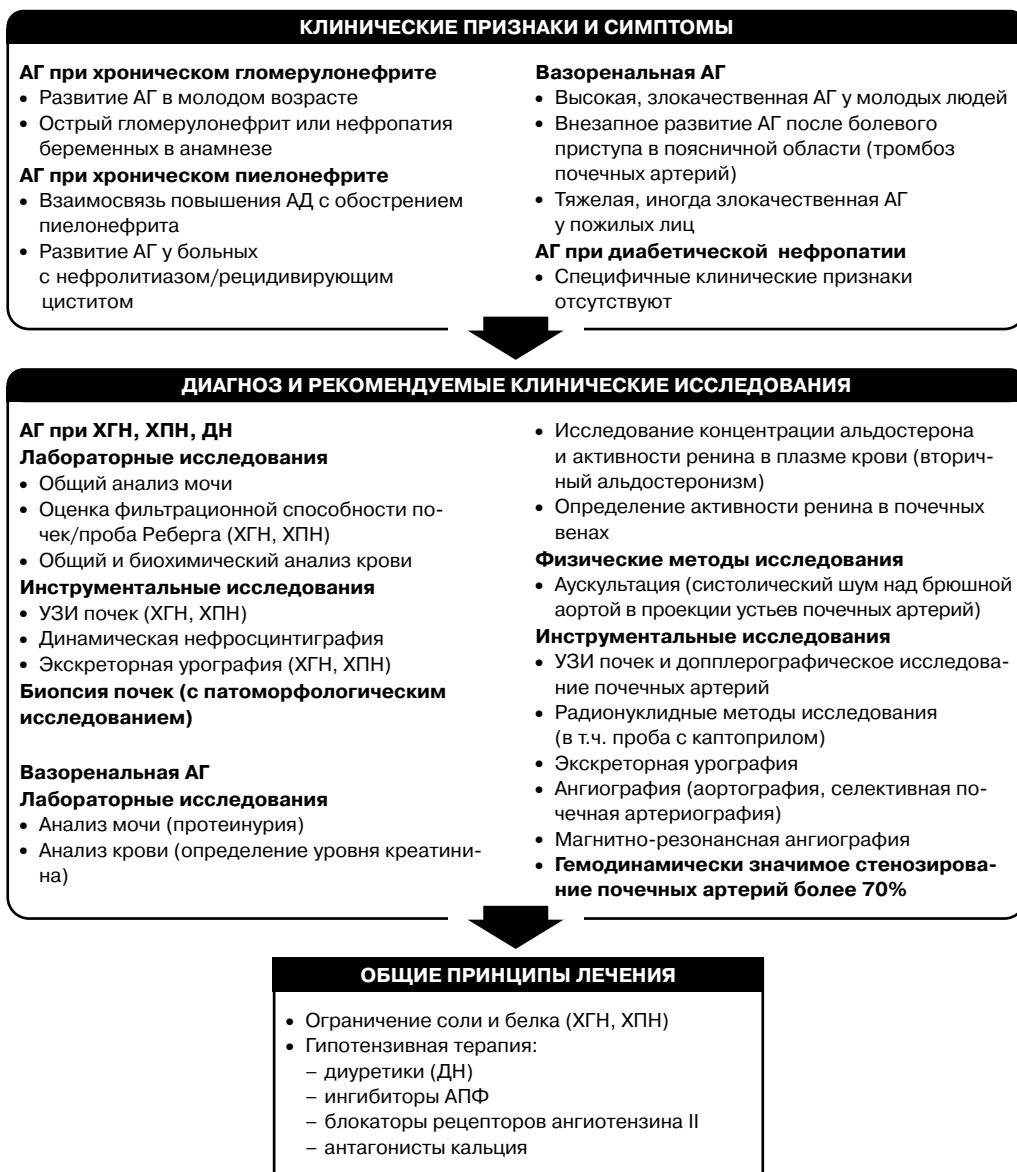
СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**вторичные формы АГ,
обусловленной заболеваниями почек**

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

**вторичные формы АГ,
обусловленной заболеваниями
сердечно-сосудистой системы**

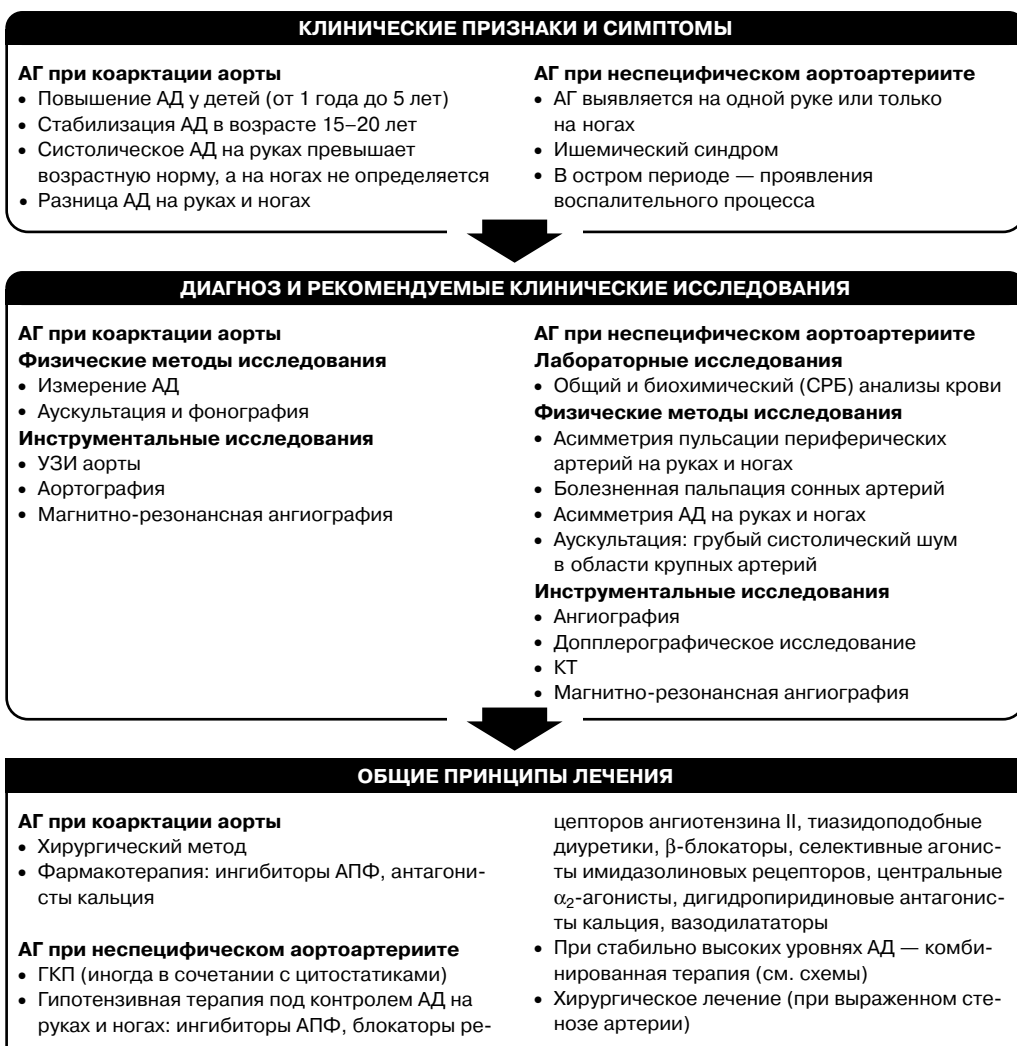


СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

**вторичные формы АГ,
обусловленной заболеваниями органов
эндокринной системы**

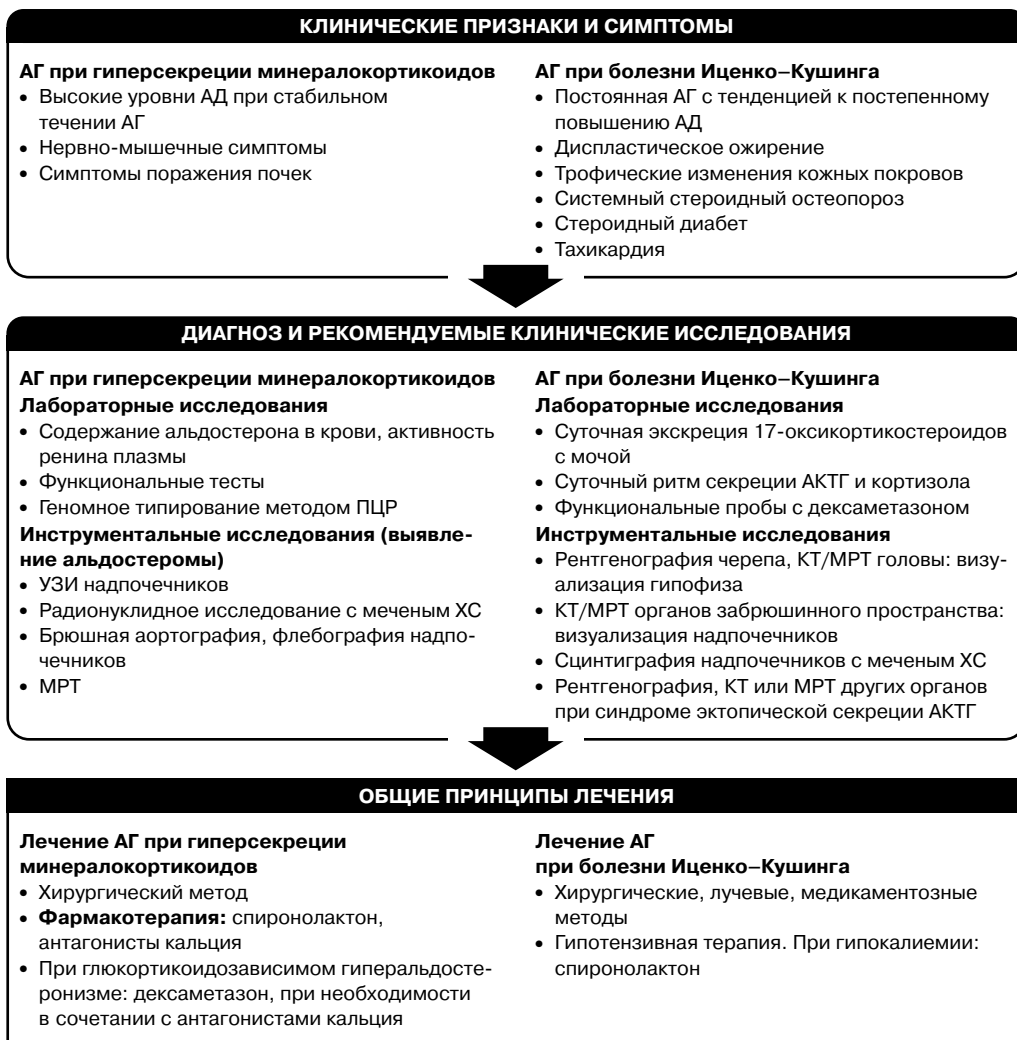
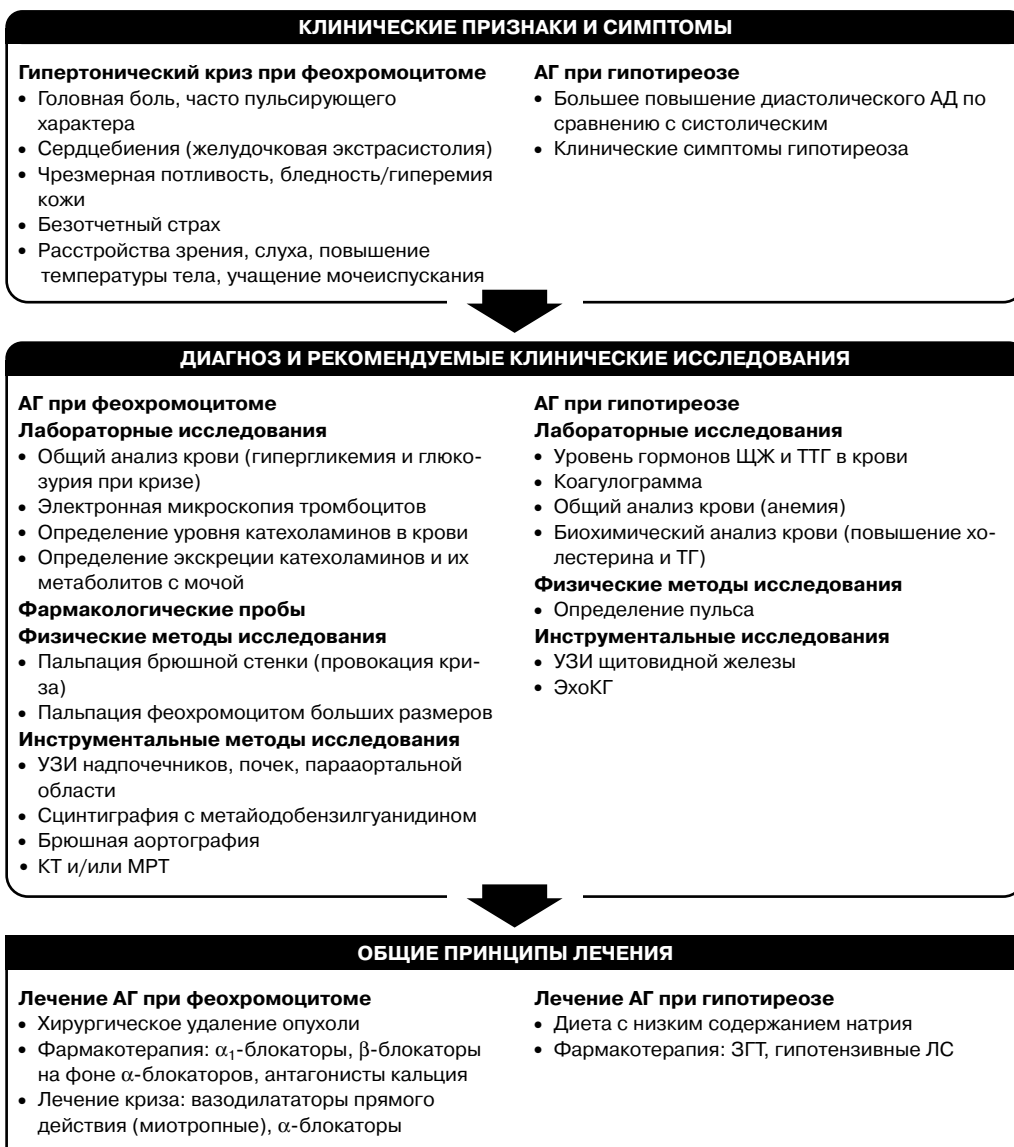


СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

**вторичные формы АГ,
обусловленной заболеваниями органов
эндокринной системы**



- неспецифический аортоартериит (НАА) с поражением основных ветвей аорты;
- выраженная недостаточность аортального клапана (повышается только систолическое АД);
- полная атриовентрикулярная блокада.

Заболевания органов эндокринной системы:

- поражение коркового вещества надпочечников:
 - гиперсекреция минералокортикоидов (первичный гиперальдостеронизм, синдром гиперсекреции антидиуретического гормона);
 - гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Иценко—Кушинга);
- поражение мозгового вещества надпочечников:
 - гиперсекреция катехоламинов (феохромоцитома);
- нарушение функции щитовидной железы:
 - гипертиреоз;
 - гипотиреоз.

Поражение ЦНС:

- опухоли;
- травмы;
- энцефалит;
- полиомиелит.

ЛС и экзогенные вещества, способные стать причиной развития АГ:

- гормональные противозачаточные средства;
- глюкокортикоидные средства (ГКС);
- симпатомиметики;
- минералокортикоидные средства;
- кокаин;
- пищевые продукты, содержащие тирамин;
- ингибиторы моноаминоксидазы;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- циклоспорин;
- эритропозтин.

Патогенез вторичной АГ зависит от основного заболевания. Важную роль играют изменения гормональной и нервной регуляции, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ишемия почек, мозга и др.

Клинические признаки и симптомы

■ С.м. «Отдельные формы АГ».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

■ С.м. «Отдельные формы АГ».

Дифференциальный диагноз

■ С.м. «Отдельные формы АГ».

Общие принципы лечения

■ С.м. «Отдельные формы АГ».

Оценка эффективности лечения

Целевые уровни АД:

- у всех больных с АГ, за исключением лиц с сахарным диабетом и ХПН: менее 140/90 мм рт. ст.;
- у пациентов с сахарным диабетом: менее 130/85 мм рт. ст.;
- при ХПН и протеинурии более 1 г/сут: 120/75 мм рт. ст.;
- при ХПН и протеинурии менее 1 г/сут: не более 130/85 мм рт. ст.

Целевого АД следует достигать постепенно, добиваясь хорошей переносимости терапии больным.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Необходимо соблюдать осторожность при назначении больным с ДНП тиазидных диуретиков и неселективных ББ (пропранолол): они могут снижать толерантность к глюкозе.

Петлевые и тиазидные диуретики противопоказаны больным с гипокалиемией, гиперурикемией и подагрой.

При длительном приеме спиронолактона возможно развитие гинекомастии.

Ошибки и необоснованные назначения

ББ: при феохромоцитоме ББ, назначенные не после, а до начала лечения α -блокаторами, могут вызвать парадоксальное повышение АД.

Антагонисты кальция: нифедипин короткого действия не рекомендуется принимать при гипертоническом кризе у больных с НАА: при исходной локальной ишемии они могут вызвать нарушение ауторегуляции кровотока, синдром «обкрадывания».

Ингибиторы АПФ: при несоблюдении обязательного ограничения потребления поваренной соли с пищей (не более 3 г/сут) эффективность нефропротективного действия ингибиторов АПФ снижается, протеинурия нарастает.

При выраженной гиперкалиемии (более 5 ммоль/л) ингибиторы АПФ не показаны.

При АГ почечной природы терапию ингибиторами АПФ проводят под контролем уровня сывороточного креатинина (он не должен повышаться более чем на 10—15% от исходного).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС повышается риск нарушения функции почек.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности.

Ингибиторы АПФ могут привести к развитию острой почечной недостаточности при стенозе почечных артерий обеих почек или стенозе почечной артерии единственной почки.

Прогноз

Прогноз при АГ любой этиологии зависит от наличия факторов риска и поражения органов-мишеней.

При **НАА** благоприятный прогноз связан с развитием коллатерального кровообращения. Прогностически неблагоприятные факторы включают выраженный стеноз или окклюзию аорты или магистральных артерий, вызывающие ишемию органов, наличие аневризмы аорты или аортальной регургитации.

Прогноз при **гормонально-активных опухолях** зависит от быстроты их выявления и своевременности хирургического лечения.

При невозможности достижения целевых уровней АД у больных с **АГ, обусловленной поражением почек**, ХПН прогрессирует.

АГ при гломерулонефрите и пиелонефрите

Указатель описаний ЛС

Антагонисты кальция

Верапамил	619
Дилтиазем (продолжительные формы)	645
Лацидипин	693

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Валсартан	
Ирбесартан	677
Кандесартан	672
Лозартан	
Телмисартан	783
Эпросартан	842

Ингибиторы АПФ

Беназеприл	
Каптоприл	676
Капотен	674
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Моэксиприл	713
Периндоприл	747
Престариум	756
Хинаприл	814

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины АГ при хроническом гломерулонефрите:

- развитие АГ в молодом возрасте;
- наличие в анамнезе острого гломерулонефрита или нефропатии беременных (часто).

Особенности клинической картины АГ при хроническом пиелонефрите:

- наличие взаимосвязи между обострением пиелонефрита и повышением АД;
- развитие АГ у больных, страдающих нефролитиазом или часто рецидивирующим циститом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные исследования:

- общий анализ мочи:
 - для гломерулонефрита характерны альбинурия и эритроцитурия;
 - для пиелонефрита характерны гипостенурия (на поздних стадиях заболевания) и бактериурия;
- оценка фильтрационной способности почек или проба Реберга (характерно снижение скорости клубочковой фильтрации — СКФ);
- общий и биохимический анализ крови.

Инструментальные исследования:

- ультразвуковое исследование почек;
- динамическая нефросцинтиграфия;
- экскреторная урография.

Биопсия почек с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала (в отдельных случаях).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с:

- эссенциальной АГ (гипертонической болезнью);
- вазоренальной АГ;
- другими формами вторичной АГ, обусловленной заболеваниями почек.

Общие принципы лечения

В первую очередь показана патогенетическая фармакотерапия основного заболевания.

Для лечения АГ применяют:

- немедикаментозные методы: ограничение потребления поваренной соли (менее 6 г/сут) и белка с пищей;
- гипотензивную терапию (эффективное снижение АД замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности — ХПН).

Для лечения АГ у больных хроническим гломерулонефритом и пиелонефритом можно применять гипотензивные ЛС всех классов. Однако предпочтение следует отдать ЛС, способным оказывать **нефропротективное** действие (или влияние на процесс ауторегуляции почечного кровотока). К числу таких ЛС относятся **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**:

Беназеприл внутрь 2,5—10 мг

1—2 р/сут **или**

Каптоприл внутрь 25—50 мг

2—3 р/сут **или**

Хинаприл внутрь 10—40 мг

1—2 р/сут **или**

Лизиноприл внутрь 5—20 мг

1 р/сут **или**

Мозексиприл внутрь 7,5—15 мг

1—2 р/сут **или**

Периндоприл внутрь 4—6 мг

1 р/сут.

При уровне креатинина в крови более 0,25 ммоль/л ингибиторы АПФ назначают с осторожностью.

Нефропротективное действие оказывают также **блокаторы рецепторов ангиотензина II**:

Валсартан внутрь 80—160 мг 1 р/сут
или

Ирбесартан внутрь 150—300 мг

1 р/сут **или**

Кандесартан внутрь 8—16 мг 1 р/сут

или

Лозартан внутрь 50—100 мг 1 р/сут

или

Телмисартан внутрь 20—160 мг

1 р/сут **или**

Эпросартан внутрь 600 мг 1 р/сут.

Указанными свойствами обладают и **антагонисты кальция**:

Верапамил внутрь 240—480 мг

1—2 р/сут **или**

Дилтиазем (пролонгированные формы)

внутри 180—360 мг 2 р/сут **или**

Лацидипин внутрь 2—6 мг 1 р/сут.

Оценка эффективности лечения

- См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Побочные эффекты лечения

- См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Ошибки и необоснованные назначения

- См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Прогноз

- См. «Вторичная артериальная гипертензия».

АГ при диабетической нефропатии

Указатель описаний АС

Антагонисты кальция

Верапамил	619
Дилтиазем (продолжительные формы)	645
Лацидипин	693

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Валсартан	
Ирбесартан	667
Кандесартан	672
Лозартан	698
Телмисартан	783
Эпросартан	842

Диуретики

Буметанид	
Гидрохлоротиазид	631
Индапамид	660
Акрипамид	586
Индапамид	662
Ионик	666
Клопамид	685
Спинолактон	
Верошпирон	622

Ингибиторы АПФ

Беназеприл	
Каптоприл	676
Капотен	674
Хинаприл	814
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Моэксиприл	713
Периндоприл	747
Престариум	756

Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки, специфичные для АГ при диабетической нефропатии (ДНП), отсутствуют. Тяжесть течения АГ зависит от выраженности поражения почек и длительности основного заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные исследования:

- общий анализ мочи (глюкозурия, повышение или снижение относительной плотности мочи в зависимости от развития ХПН, протеинурия);
- общий и биохимический анализ крови (повышение уровня глюкозы, креатинина, мочевины и мочевой кислоты).

Инструментальные исследования:

- динамическая нефросцинтиграфия (оценка суммарной и отдельной функции почек).

Биопсия почек с последующим патоморфологическим исследованием полученного материала (в отдельных случаях).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с:

- другими формами вторичной АГ, обусловленной заболеваниями почек;
- эссенциальной АГ.

Общие принципы лечения

Нефропротективный эффект при ДНП доказан для **ингибиторов АПФ**:

Беназеприл внутрь 2,5–10 мг 1–2 р/сут **или**
Каптоприл внутрь 25–50 мг 2–3 р/сут **или**
Хинаприл внутрь 10–40 мг 1–2 р/сут **или**
Лизиноприл внутрь 5–20 мг 1 р/сут **или**
Моэксиприл внутрь 7,5–15 мг 1–2 р/сут **или**
Периндоприл внутрь 4–6 мг 1 р/сут.

Аналогичный эффект дают **блокаторы рецепторов ангиотензина II**:

Валсартан внутрь 80–160 мг 1 р/сут **или**
Ирбесартан внутрь 150–300 мг 1 р/сут **или**
Кандесартан внутрь 8–16 мг 1 р/сут **или**

Лозартан внутрь 50—100 мг

1 р/сут **или**

Телмисартан внутрь 20—160 мг

1 р/сут **или**

Эпросартан внутрь 600 мг 1 р/сут.

Эффективность терапии повышается при комбинированном применении ингибиторов АПФ и антагонистов кальция:

Верапамил внутрь 240—480 мг

1—2 р/сут **или**

Дилтиазем (пролонгированные формы)

внутри 180—360 мг 2 р/сут **или**

Лацидипин внутрь 2—6 мг

1 р/сут.

Применяют также диуретики в низких дозах:

Буметанид внутрь 1—2 мг

1 р/сут **или**

Гидрохлоротиазид внутрь

12,5—25 мг 1 р/сут **или**

Индапамид внутрь 1,25—2,5 мг

1 р/сут **или**

Клопамид внутрь 10—20 мг

1 р/сут **или**

Спиронолактон внутрь

25—100 мг/сут.

Комбинированную терапию подбирают в зависимости от тяжести АГ.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Побочные эффекты лечения

■ См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Прогноз

■ См. «Вторичная артериальная гипертензия».

Вазоренальная АГ

Указатель описаний АС

Антагонисты кальция

Верапамил	619
Дилтиазем (пролонгированные формы)	645
Лацидипин	693

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Валсартан	
Ирбесартан	667
Кандесартан	672
Лозартан	698
Телмисартан	783
Эпросартан	842

Ингибиторы АПФ

Беназеприл	
Каптоприл	676
<i>Капотен</i>	674
Лизиноприл	694
<i>Диротон</i>	651
<i>Ирумед</i>	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
<i>Ирузид</i>	668
Моэксиприл	713
Периндоприл	747
<i>Престариум</i>	756
Хинаприл	814

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- наличие высокой, особенно злокачественной АГ у молодых людей;
- внезапное развитие АГ после болевого приступа в поясничной области (тромбоз почечных артерий);
- развитие тяжелой, прогрессирующей, иногда злокачественной АГ у пожилых лиц.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика вазоренальной АГ складывается из нескольких этапов:

- выявление стеноза почечных артерий;
- уточнение причины стенозирования почечных артерий;
- установление зависимости между стенозом почечных артерий и развитием АГ.

Лабораторные исследования:

- анализ мочи (протеинурия);
- анализ крови (определение уровня креатинина);
- исследование концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови (вторичный альдостеронизм);
- определение активности ренина в почечных венах (при одностороннем стенозе почечной артерии активность ренина в почечных венах может различаться более чем в 1,5 раза).

Физические методы исследования:

- аускультация (выслушивание систолического шума над брюшной аортой в проекции устьев почечных артерий).

Инструментальные исследования:

- УЗИ почек и доплерографическое исследование почечных артерий;
- радионуклидные методы исследования (асимметрия ренограмм при одностороннем стенозе почечной артерии); информативность метода повышается в случае проведения пробы с ингибитором АПФ каптоприлом;
- экскреторная урография (замедление выделения контрастного вещества на стороне поражения отмечается у 75% больных с вазоренальной АГ);
- ангиография (аортография, селективная почечная артериография);

- магнитно-резонансная ангиография (неинвазивный метод исследования, который может применяться и у пациентов с ХПН).

Гемодинамически значимым считается стенозирование почечной артерий >70%.

Общие принципы лечения

Стеноз почечных артерий устраняют с помощью различных эндоскопических вмешательств или ангиопластики.

В отсутствие показаний к хирургическому лечению под контролем функционального состояния почек проводят гипотензивную терапию. Эффективны ингибиторы АПФ:

Беназеприл внутрь 2,5–10 мг
1–2 р/сут **или**
Каптоприл внутрь 25–50 мг
2–3 р/сут **или**
Хинаприл внутрь 10–40 мг
1–2 р/сут **или**
Лизиноприл внутрь 5–20 мг
1 р/сут **или**
Моэксиприл внутрь 7,5–15 мг
1–2 р/сут **или**
Периндоприл внутрь 4–6 мг
1 р/сут.

Однако терапия ингибиторами АПФ противопоказана больным с двусторонним стенозом почечных артерий и стенозом артерии единственной функционирующей почки. Применяют также блокаторы рецепторов ангиотензина II:

Валсартан внутрь 80–160 мг 1 р/сут
или
Ирбесартан внутрь 150–300 мг
1 р/сут **или**

Кандесартан внутрь 8–16 мг 1 р/сут
или

Лозартан внутрь 50–100 мг 1 р/сут
или

Телмисартан внутрь 20–160 мг
1 р/сут **или**

Эпросартан внутрь 600 мг
1 р/сут.

Эффективны антагонисты кальция:

Верапамил внутрь по 240–480 мг
1–2 р/сут **или**

Дилтиазем (пролонгированные формы)
внутри по 180–360 мг 2 р/сут **или**

Лацидипин внутрь 2–6 мг
1 р/сут.

Оценка эффективности лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Побочные эффекты лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Ошибки и необоснованные назначения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Прогноз

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

АГ при коарктации аорты

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- повышение АД может выявляться у детей в возрасте от 1 года до 15 лет;
- стабилизация АД наблюдается в возрасте 15—20 лет;
- систолическое АД на верхних конечностях у всех больных превышает возрастную норму, а на нижних конечностях не определяется;
- характерный симптом заболевания — разница АД на верхних и нижних конечностях.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Физические методы исследования:

- измерение АД (выявляется разница АД на верхних и нижних конечностях);
- аускультация и фонография.

Инструментальные исследования:

- УЗИ аорты;
- аортография;
- магнитно-резонансная ангиография.

Дифференциальный диагноз

Проводят с другими формами вторичной АГ, обусловленной поражением сосудов.

Общие принципы лечения

Единственный метод лечения — хирургический.

Фармакотерапия АГ до проведения хирургического вмешательства включает применением **ингибиторов АПФ** и **антагонистов кальция** в индивидуально подобранных дозах.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Побочные эффекты лечения

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Прогноз

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

АГ при неспецифическом аортоартериите

Указатель описаний АС

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов	
Моксонидин	710
Рилменидин	770

Центральные α_2 -агонисты
Гуанфацин

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- АГ может выявляться при измерении АД только на одной руке или только на ногах вследствие нарушения кровоснабжения конечностей;
- клиническая картина зависит от уровня поражения аорты или ее ветвей, однако доминируют проявления ишемического синдрома с развитием недостаточности кровоснабжения различных органов: конечностей, сердца, головного мозга;
- в остром периоде заболевания наблюдаются неспецифические проявления, характерные для любого воспалительного процесса (повышение температуры тела, интоксикация и т.д.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные исследования:

- анализ крови:
 - общий (уровень гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ);
 - биохимический (С-реактивный белок).

Физические методы исследования:

- оценка пульсации периферических артерий на руках и ногах (выявление асимметрии);
- пальпация сонных артерий (может быть болезненной);
- измерение АД на руках и ногах (выявление асимметрии);
- аускультация (выявляется грубый систолический шум в области сонных, подключичных артерий, брюшного отдела аорты, почечных и подвздошных артерий).

Инструментальные исследования:

- ангиография;
- доплерографическое исследование;
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная ангиография.

Общие принципы лечения

Хирургическое лечение

Проводится по показаниям (при наличии выраженного стеноза артериального сосуда).

Фармакотерапия

Основные задачи:

- достижение стойкой ремиссии воспалительного процесса;
- снижение АД.

Применяют ГКС (иногда в сочетании с цитостатиками). Для снижения АД используют ЛС всех основных групп под контролем АД на руках (при возможности его определения) и на ногах.

При поражении ветвей дуги аорты и умеренном повышении АД благоприятно воздействуют на мозговой кровоток (улучшают эластические свойства артерий) **ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, тиазидоподобные диуретики** (индапамид в форме ретард).

β -блокаторы рекомендуют при наличии сопутствующей тахикардии, сердечной недостаточности, стенокардии.

Возможно применение препаратов центрального действия — **селективных агонистов имидазолиновых рецепторов центральных β_2 -агонистов:**

Моксонидин внутрь 0,2—0,4 мг

1 р/сут **или**

Рилменидин внутрь 1 мг утром, при недостаточной эффективности — еще 1 мг вечером **или**

Гуанфацин внутрь 2—3 мг/сут.

Благоприятное влияние на мозговой кровоток оказывают формы пролонгированного действия **дигидропиридиновых антагонистов кальция**, но при длительном приеме необходимо наблюдение за внутричерепным давлением.

Необходимо с осторожностью применять активные **вазодилаторы** (в том числе антагонисты кальция короткого действия — нифедипин и др.) при кризо-

вом повышении АД: это может вызвать нарушение ауторегуляции кровотока, синдром «обкрадывания» при исходно локальной ишемии и повышение внутричерепного давления.

При стабильно высоких уровнях АД рекомендуется комбинированная терапия:

- ББ + диуретики (гипотиазид или тиазидоподобные диуретики);
- ББ + антагонисты кальция (формы пролонгированного действия);
- диуретики + ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- антагонисты кальция + ингибиторы АПФ.

Оценка эффективности лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Побочные эффекты лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Ошибки и необоснованные назначения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Прогноз

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

АГ при гиперсекреции минералокортикоидов

Указатель описаний ЛС

Антагонисты кальция

Амлодипин 593

Нормодипин 739

Омелар-Кардио 744

Дилтиазем

(продолгованные формы) 645

Нифедипин

(продолгованные формы) 734

ГКС

Дексаметазон

Диуретики

Спиронолактон

Верошпирон 622

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- уровни АД, как правило, высокие, а течение АГ стабильное (в некоторых случаях возможен кризовый вариант течения);
- нервно-мышечные симптомы: мышечная слабость, парестезии, судороги, тетания;
- симптомы поражения почек: полиурия, никтурия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Первый этап

Скрининговое обследование больных АГ с целью выявления лиц с синдромом гиперальдостеронизма. Гиперсекреция альдостерона ведет к увеличению реабсорбции натрия, избыточному выведению почками калия и снижению его уровня в сыворотке крови: развивается гипокалиемия. Если уровень калия в крови снижается до 3,6—3,5 ммоль/л, появляются описанные выше нервно-мышечные симптомы, признаки поражения почек (включая гипоизостенурию, щелочную реакцию мочи, умеренную альбуминурию) и метаболические изменения миокарда (по данным ЭКГ).

Второй этап

Исследуют функциональное состояние РААС.

Лабораторные исследования:

- определение концентрации альдостерона в крови и активности ренина плазмы;
- функциональные тесты (4-часовой ортостатический тест, тест с ограничением потребления натрия и применением диуретиков, тест с введением дезоксикортикостерона ацетата);
- геномное типирование методом полимеразной цепной реакции (для выявления глюкокортикоидозависимого гиперальдостеронизма).

Инструментальные исследования (для выявления альдостеромы):

- УЗИ надпочечников (для выявления опухолей размером более 1 см);
- радионуклидное исследование с меченым холестерином;
- брюшная аортография, флебография надпочечников с разделением определением концентрации альдостерона в надпочечниковых венах;

- магнитно-резонансная томография (МРТ).

Тактика лечения определяется с учетом результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, так как существуют гормонально-неактивные опухоли надпочечников, которые не подлежат хирургическому лечению.

Дифференциальный диагноз

При наличии признаков гиперальдостеронизма дифференциальную диагностику необходимо проводить между аденомой надпочечников, двусторонней гиперплазией коркового вещества надпочечников, продуцирующей альдостерон карциномой надпочечников, вторичным гиперальдостеронизмом и эссенциальной АГ.

Общие принципы лечения

Хирургическое лечение

Удаление альдостеромы у 50—60% больных приводит к нормализации или значительному снижению АД.

Фармакотерапия

Спиронолактон применяют в предоперационном периоде для коррекции гипокалиемии, а также у пациентов с гиперальдостеронизмом, не связанным с наличием опухоли надпочечников:

Спиронолактон внутрь 100—400 мг 1 р/сут (при первичном и идиопатическом гиперальдостеронизме).

Для длительного применения требуется подбор минимальной эффективной дозы (до 50 мг/сут):

Спиронолактон 100—200 мг 1 р/сут (при вторичном гиперальдостеронизме).

Возможно сочетание спиронолактона с тиазидными диуретиками в небольших дозах.

Во всех случаях терапию проводят под контролем ЭКГ (оценивают динамику ме-

таболических изменений) и уровня калия в плазме крови.

При недостаточном гипотензивном эффекте возможно добавление к лечению **антагонистов кальция** длительного действия:

Амлодипин внутрь 5—10 мг 1 р/сут

или

Дилтиазем (пролонгированные формы) внутрь 180—360 мг 2 р/сут

или

Нифедипин (пролонгированные формы) внутрь 30—60 мг 1 р/сут.

При глюкокортикоидозависимом гиперальдостеронизме целесообразно лечение **дексаметазоном** (патогенетическое лечение), при необходимости — в сочетании с антагонистами кальция:

Дексаметазон внутрь 0,5 мг 4 р/сут утром во время еды, 7 сут.

Затем в качестве поддерживающей дозы:

Дексаметазон внутрь 0,25—0,5 мг 1 р/сут вечером.

Оценка эффективности лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Побочные эффекты лечения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Ошибки и необоснованные назначения

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Прогноз

- См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

АГ при гиперсекреции глюкокортикоидов (синдром и болезнь Иценко—Кушинга)

Указатель описаний ЛС

Спиронолактон
Верошпирон 622

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- постоянная АГ с тенденцией к постепенному повышению АД;
- диспластическое ожирение;
- трофические изменения кожных покровов;
- системный стероидный остеопороз;
- стероидный диабет;
- тахикардия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика АГ при гиперсекреции глюкокортикоидов основывается на анализе клинической картины заболевания, исследовании функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и методах визуализации надпочечников и гипофиза.

Лабораторные исследования:

- исследование суточной экскреции 17-оксикортикостероидов с мочой;
- исследование суточного ритма секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола;
- функциональные пробы: проба с дексаметазоном (малая и большая).

Инструментальные исследования:

- рентгенография черепа, КТ или МРТ головы: визуализация гипофиза (микро- и макроаденомы в полости турецкого седла);
- КТ или МРТ органов брюшинного пространства: визуализация надпочечников (опухоли или гиперплазии);
- сцинтиграфия надпочечников с меченым холестерином;
- рентгенография, КТ или МРТ других органов при синдроме эктопической секреции АКТГ.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами вторичной АГ.

Общие принципы лечения

Этиологическое лечение АГ предусматривает применение хирургических, лучевых и медикаментозных методов, эффективность которых зависит от точности и своевременности поставленного диагноза.

Фармакотерапия

Применяют гипотензивные ЛС всех основных классов (см. выше). При гипокалиемии предпочтение целесообразно отдавать **спиронолактону**.

 Спиронолактон внутрь 25—100 мг
1 р/сут.

Оценка эффективности лечения

 См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Побочные эффекты лечения

 См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Ошибки и необоснованные назначения

 См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

Прогноз

 См. «Вторичные формы артериальной гипертензии».

АГ при феохромоцитоме

Указатель описаний АС

α-блокаторы

Урапидил**

Фентоламин 807

α₁-блокаторы

Доксазозин 652

Празозин 752

Теразозин 784

β-блокаторы

Атенолол 599

Метопролол 706

Метокард 704

Антагонисты кальция

Амлодипин 593

Нормодипин 739

Омелар-Кардио 744

Верапамил 619

Дилтиазем

(продолгованные

формы) 645

Лацидипин 693

Нифедипин

(продолгованные

формы) 734

Фелодипин 799

Вазодилататоры прямого действия (миотропные)

Натрия нитропруссид

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- кризовое (пароксизмальное) течение АГ — гипертонические кризы на фоне нормального (в 25% случаев) или повышенного (в 50% случаев) АД;
- постоянная (стабильная) АГ без гипертонических кризов (в 25% случаев).

Симптомы гипертонического криза:

- головная боль, часто пульсирующего характера;
- сердцебиения (у 40% больных при этом регистрируется желудочковая экстрасистолия);
- чрезмерная потливость, бледность кожных покровов, реже — их гиперемия;
- чувство безотчетного страха;
- расстройства зрения, слуха, повышение температуры тела, учащение мочеиспускания.

Продолжительность гипертонического криза, как правило, не превышает 30—60 мин (иногда достигает 1—2 сут). Частота гипертонических кризов различна: от 1—2 раз в месяц до 10—12 раз в сутки. Кризовое течение АГ может осложняться нарушением мозгового кровообращения, отеком легких.

Хроническая гиперсекреция катехоламинов способствует развитию тахикардии, сердечных аритмий, некоронарогенных некрозов миокарда.

Может наблюдаться выраженная ортостатическая гипотония: снижение АД вплоть до коллапса при переходе из горизонтального в вертикальное положение.

Частота злокачественного течения АГ достигает 20—60%.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (гипергликемия и глюкозурия при гипертоническом кризе);
- исследование тромбоцитов методом электронной микроскопии (у больных с феохромоцитомой от 17 до 48% тромбоцитов приобретают вытянутую к полюсам «биполярную» форму);
- определение уровня катехоламинов в крови;
- определение экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой.

Фармакологические пробы:

- проба с адренолитиками (фентоламин, тропафен) — после внутривенного введения ЛС отмечается снижение АД;
- провокационные фармакологические пробы (с применением гистамина, тирамина) — после введения ЛС отмечается резкое повышение АД;
- дибензаминовая проба — применение ЛС позволяет купировать гипертонический криз.

Физические методы исследования:

- пальпация передней брюшной стенки с целью провокации гипертонического криза;
- пальпация феохромоцитом больших размеров.

Инструментальные методы исследования:

- УЗИ надпочечников, почек, парааортальной области (позволяет выявить феохромоцитому, особенно если ее диаметр более 2 см);
- скintiграфия с метайодобензилгуанидином — аналогом гуанидина, сходным по структуре с норадреналином (позволяет выявить феохромоцитомы различной локализации);
- брюшная аортография (позволяет выявить феохромоцитому надпочечников и параганглиомы, расположенные по ходу аорты и в зоне ее бифуркации);
- КТ и/или МРТ (позволяют выявить феохромоцитому надпочечников в 80% случаев).

Дифференциальный диагноз

АГ при феохромоцитомах следует дифференцировать от эссенциальной АГ кризового течения, синдрома дисэнцефальной гипертензии, АГ кризового течения при первичном гиперальдостеронизме.

Общие принципы лечения**Хирургическое лечение**

Хирургическое удаление опухоли является единственным радикальным методом лечения феохромоцитом.

Фармакотерапия

Проводится в предоперационном периоде и при неоперабельных опухолях). При этом используют **α_1 -блокаторы:**

Доксазозин внутрь 1—16 мг 1 р/сут

или

Празозин внутрь 2—5 мг 2 р/сут

или

Теразозин внутрь 1—20 мг 1 р/сут.

Начальная доза доксазозина составляет 1 мг/сут, через 1—2 нед ее увеличивают до 2 мг/сут, еще через 1—2 нед — до 4—16 мг/сут. Начальная доза празозина составляет 0,5 мг 2—3 р/сут, через 3 дня ее постепенно повышают. Начальная доза теразозина составляет 1 мг 1 р/сут перед сном в положении лежа (из-за опасности развития ортостатической гипотонии).

Применение **ББ** допустимо только на фоне приема α -блокаторов, т.к. монотерапия ББ может привести к резкому повышению АД:

Атенолол внутрь 25—100 мг

1—2 р/сут **или**

Метопролол внутрь 100 мг

1 р/сут.

Используют также **антагонисты кальция:**

Амлодипин внутрь 5—10 мг

1 р/сут **или**

Верапамил внутрь 240—480 мг

1—2 р/сут **или**

Дилтиазем (пролонгированные формы) внутрь 180—360 мг

2 р/сут **или**

Лацидипин внутрь 2—6 мг

1 р/сут **или**

Нифедипин (пролонгированные формы) внутрь 30—60 мг

1 р/сут **или**

Фелодипин внутрь 5—10 мг

1 р/сут.

Для лечения гипертонического криза применяют **вазодилаторы прямого действия (миотропные):**

Натрия нитропруссид в/в капельно

1,0—1,5 мкг/кг/мин.

Режим дозирования индивидуальный в зависимости от динамики АД и ЧСС.

Используют также **α -блокаторы:**

Урапидил в/в 25—50 мг **или**

Фентоламин в/в 2—5 мг.

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Оценка эффективности
лечения**

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертонии».

Побочные эффекты лечения

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертонии».

**Ошибки и необоснованные
назначения**

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертонии».

Прогноз

■ См. «Вторичные формы артериальной гипертонии».

АГ при гипотиреозе

Клинические признаки и симптомы

Особенности клинической картины:

- тенденция к большему повышению диастолического АД по сравнению с повышением систолического;
- клинические симптомы гипотиреоза: вялость, снижение работоспособности, сухость кожи, отечность лица и конечностей, ломкость ногтей, повышение массы тела, нарушения менструального цикла.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные исследования:

- определение уровня гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона в крови;
- коагулограмма (склонность к гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии);
- общий анализ крови (часто наблюдается анемия);
- биохимический анализ крови (в большинстве случаев выявляется повышение уровней холестерина и триглицеридов в крови).

Физические методы исследования:

- определение пульса (характерен мягкий малый редкий пульс).

Инструментальные исследования:

- УЗИ щитовидной железы;
- эхокардиография (снижение сократительной способности миокарда вследствие развития специфических изменений — отека, мышечной дисплазии; обнаружение выпота в перикардальную полость у 30—80% больных).

Дифференциальный диагноз

Проводят с другими формами вторичной АГ.

Общие принципы лечения

Показано соблюдение диеты с низким содержанием Na.

Фармакотерапия

Проводят заместительную гормональную терапию, на фоне которой возможна нормализация АД.

Дополнительно возможно применение гипотензивных ЛС всех основных групп.

Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997.
2. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М., 2002.
3. Насонов Е.Л., Баранов Н.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.
4. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). М., 2002.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. М., 1999.
6. Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1974.
7. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов. 2002.
8. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. Выпуск № 10. 2003.
9. Kaplan N.M. Kaplan's clinical hypertension. 8th ed. 2002.

Глава 25. Метаболический синдром

Указатель описаний ЛС

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов	
Моксонидин	710
Рилменидин	770
Антагонисты кальция	
Амлодипин	593
Нормодипин	739
Омелар-Кардио	744
Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638
Лацидипин	693
Нифедипин	734
Нифекард ХЛ	737
ОСМО-Адалат	744
Фелодипин	799
β-блокаторы	
Бисопролол	612
Метопролол	706
Бисогамма	612
Конкор	686
Небиволол	720
Небилет	722
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	
Валсартан	
Ирбесартан	667
Лозартан	698
Телмисартан	783
Эпросартан	842
Гиполипидемические препараты	
Аторвастатин	603
Безафибрат	609
Ловастатин	696
Кардиостатин	
Медостатин	701
Правастатин	750
Симвастатин	774
Симвор	776
Флувастатин	808
Диуретики	
Индапамид	660
Акрипамид	586
Индапамид	662
Ионик	666
Ингибиторы АПФ	
Беназеприл	
Хинаприл	814
Мозексиприл	713
Периндоприл	747
Престариум	756
Фозиноприл	812
Эналаприл	828
Инворил	659
Рениприл	768
Эднит	
ЭналаприлГЕКСАЛ	832
Энам	836
Энаренал	837
Эналаприл/гидрохлоротиазид	
Рениприл ГТ	769
Ингибиторы кишечной липазы	
Орлистат	
ЛС, воздействующие на ИР и углеводный обмен	
Акарбоза	
Глюкобай	633
Метформин	
Глюкофаж	634

Метаболический синдром (МС) — симптомокомплекс, включающий абдоминально-висцеральное ожирение¹, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2-го типа (СД-2), артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения гемостаза, гиперурикемию, микроальбуминурию.

Эпидемиология

Нет данных.

Классификация

Нет данных.

Этиология и патогенез

Основными факторами, способствующими развитию МС, являются генетическая предрасположенность, избыточное потребление жиров с пищей и снижение двигательной активности (гиподинамия).

Ведущая роль в патогенезе МС принадлежит ИР и вызванной ею компенсаторной ГИ.

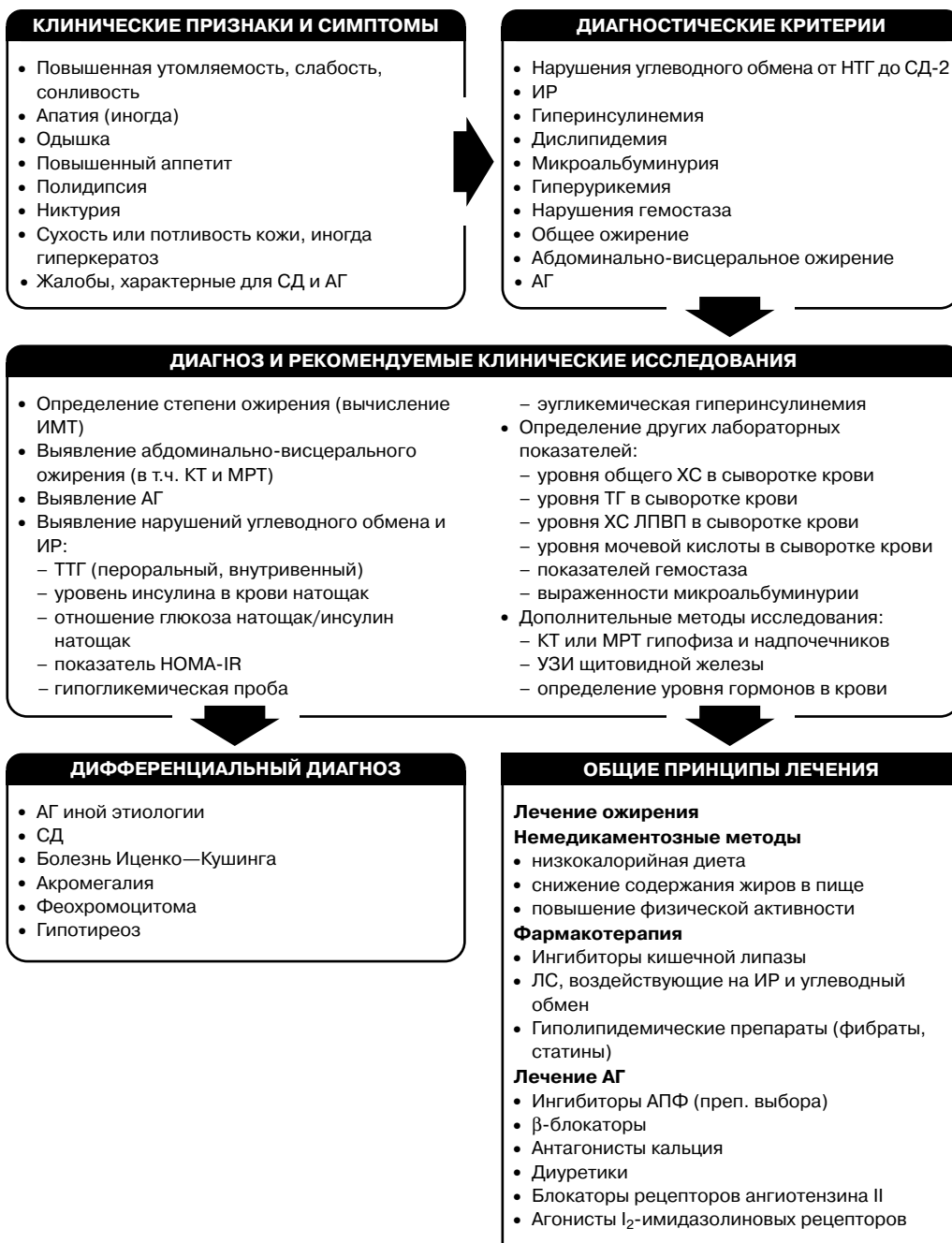
В результате:

- снижается чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью;
- подавляется распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального ожирения;
- истощается секреторный аппарат β-клеток поджелудочной железы, что приводит к НТГ, а в последствии и к СД-2;
- развивается висцеральное ожирение; при этом адипоциты секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену печени, что приводит к увеличению синтеза триглицеридов, апобелка В, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности; при

¹ Жировую ткань в абдоминальной области можно разделить на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Поэтому, характеризуя увеличение жировой ткани и того и другого типа, говорят об абдоминально-висцеральном ожирении. (Примеч. научного ред.)

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

метаболический синдром



этом снижается содержание липопротеидов высокой плотности;

- нарушается функция эндотелия сосудов; повышается секреция сосудосуживающих (эндотелина-1, тромбоксана) и снижается секреция сосудорасширяющих (оксида азота и простациклина) веществ, что способствует развитию АГ;
- повышается активность симпатической и снижается активность парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению сердечного выброса (СВ), частоты сердечных сокращений, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС);
- нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- происходит задержка натрия почками, возникает гиперволемия;
- усиливается пролиферация гладких мышечных клеток сосудов, что еще более повышает ОПСС;
- повышается синтез адипоцитами ряда гуморально активных веществ (лептин, СЖК, α -фактор некроза опухоли, инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензин II и др.), в результате потенцируется действие инсулина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, снижается активность фибринолитической системы, возникает предрасположенность к тромбозам и образованию атеросклеротических бляшек.

Клинические признаки и симптомы

Больные, страдающие ожирением, могут предъявлять жалобы на:

- повышенную утомляемость, слабость, сонливость;
- апатию (иногда);
- одышку;
- повышенный аппетит;
- полидипсию;
- никтурию;

- сухость или потливость кожи, иногда гиперкератоз.

Многие жалобы связаны с заболеваниями, которые, как правило, сочетаются с ожирением (атеросклероз, хронический холецистит, поражение суставов и др.).

Клинические проявления, характерные для СД и АГ, описаны в соответствующих главах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностические критерии МС:

- нарушения углеводного обмена разной степени выраженности от НТГ до СД-2;
- ИР;
- гиперинсулинемия;
- дислипидемия: уровень ТГ более 1,7 ммоль/л и/или холестерина ЛПВП менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 ммоль/л для женщин;
- микроальбуминурия (20 мкг/мин и более);
- гиперурикемия;
- нарушения гемостаза;
- общее ожирение: индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²;
- абдоминально-висцеральное ожирение: ОТ/ОБ более 0,90 для мужчин и более 0,85 для женщин;
- АГ (АД более 160/90 мм рт. ст.).

Согласно рекомендациям ВОЗ (1998), при наличии НТГ или СД-2 для диагностики МС достаточно наличия еще двух из перечисленных выше критериев.

В отсутствие признаков нарушения углеводного обмена рекомендуется оценивать чувствительность тканей к инсулину.

Рекомендуемые исследования:

- Определение степени ожирения путем вычисления $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 \text{ (м)}}$. **Классификация типов массы тела** приведена в **таблице 25.1**.
- Выявление абдоминально-висцерального ожирения по индексу ОТ/ОБ: ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин является косвенным признаком абдоминально-висцерального ожирения.

Таблица 25.1. Классификация типов массы тела по ИМТ и риск развития связанных с ожирением заболеваний (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск развития заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5—24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0—29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0—34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0—39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

¹ Частота распределения фенотипов гиперлипидемии, характерная для жителей США (в России процент распределения фенотипов гиперлипидемии в общих чертах сходен).

- Более простой метод косвенного определения абдоминально-висцерального ожирения состоит в измерении ОТ. Диагноз подтверждается при ОТ более 1 м у лиц в возрасте моложе 40 лет и более 0,9 м у лиц в возрасте от 41 до 60 лет.
- Определение массы висцерального жира методом компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.
- Выявление АГ:
 - измерение АД в условиях лечебного учреждения;
 - суточное мониторирование АД.
- Выявление нарушений углеводного обмена и ИР:
 - пероральный тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) с определением концентраций глюкозы и инсулина в крови;
 - внутривенный ТТГ с определением концентраций глюкозы и инсулина в крови;
 - определение уровня инсулина в крови натощак (базальная секреция инсулина);
 - вычисление отношения глюкоза натощак/инсулин натощак;
 - показатель НОМА—IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности), вычисляемый по формуле: [инсулин натощак (мЕД/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5;
 - тест на наличие толерантности к инсулину (гипогликемическая проба);
 - методика эугликемической гиперинсулинемии¹.
- Определение других лабораторных показателей:
 - уровня общего ХС в сыворотке крови;
 - уровня ТГ в сыворотке крови;
 - уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови;
 - уровня мочевой кислоты в сыворотке крови;
 - показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена, фибриноген, фактор VII, фактор фон Виллебранда и др.);
 - выраженности микроальбуминурии.

Дифференциальный диагноз

Проводят с различными состояниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР (в том числе с другими причинами развития АГ, СД, болезнью Иценко—Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом).

¹ Одновременно осуществляется постоянная инфузия инсулина в дозе 1 мЕД/мин/кг и глюкозы в дозе, обеспечивающей поддержание ее концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. Для достижения равновесного состояния, когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом, необходимо 2 ч. В этом состоянии рассчитывают общее потребление глюкозы организмом в мл/мин/кг на 1 мЕД инсулина, которое и характеризует чувствительность тканей к инсулину. (Примеч. научного ред.)

Для этого применяют дополнительные методы исследования:

- КТ или МРТ гипофиза и надпочечников;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- определение уровня гормонов в крови (кортизола, альдостерона, ренина, адренокортикотропного гормона, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и др.).

Общие принципы лечения

Лечебные мероприятия должны быть направлены на основные патогенетические звенья МС, влияющие на его прогрессирование и являющиеся факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение ожирения

Один из видов патогенетической терапии МС — лечение ожирения.

Немедикаментозные методы:

- умеренная низкокалорийная диета с дефицитом 500—600 ккал/сут;
- снижение содержания жиров в пище до 20—30% от общей энергетической ценности;

- снижение содержания насыщенных жиров в пище (не должно превышать 10% от общей энергетической ценности);

- повышение физической активности.

Проведение **фармакотерапии** показано при неэффективности немедикаментозных мероприятий:

- ИМТ 30 кг/м² и более;
- ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с абдоминально-висцеральным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД-2 и наличием факторов риска (дислипидемия, АГ, НТГ и СД-2).

Ингибиторы кишечной липазы

Орлистат внутрь во время приема пищи по 120 мг 3 р/сут.

Препарат препятствует всасыванию пищевых жиров в желудочно-кишечном тракте; он ингибирует кишечную липазу, вследствие чего около 30% ТГ и других липидов проходят через ЖКТ и выводятся с калом.

ЛС, воздействующие на ИР и углеводный обмен

Эти ЛС применяют под контролем уровня глюкозы в крови:

❖ **Глюкобай** (акарбоза), блокируя фермент альфа-глюкозидазу, расщепляющую поли- и олигосахариды до моносахаров в тонкой кишке, препятствует всасыванию глюкозы и других простых сахаров в тонком кишечнике, что при нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) приводит к снижению уровня постпрандиальной гипергликемии, не вызывая повышенной секреции инсулина. Глюкобай — первый препарат, показавший возможность при НТГ не только снижать относительный риск развития СД 2 (на 36%) и нормализовать углеводный обмен (у 30% исследованных), но и снижать относительный риск развития инфаркта миокарда (на 91%), артериальной гипертензии (на 34%) и любого сердечно-сосудистого события (на 49%) [Chaisson J.-L. et al; YAMA, 2003, 2901: 486]. Доказано тормозящее воздействие акарбозы на нарастание толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [Hanefeld M. et al., J. Stroke, 2004: 35]. Акарбоза уменьшает избыточную массу тела, гликемию натощак и постпрандиальную гликемию, положительно воздействует на липидный обмен и снижает АД, что уменьшает степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет применять ее в качестве средства профилактики и монотерапии у больных с метаболическим синдромом [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. 2004]. Отсутствие системного действия акарбозы и развития гипогликемии определяет ее безопасность для больных.

Метформин внутрь 500 мг
1—3 р/сут **или**

Акарбоза внутрь 50—100 мг 3 р/сут.

Акарбоза тормозит процесс трансформации сахарозы до моносахаридов и снижает постпрандиальную гипергликемию и суточные колебания глюкозы в крови.

Гиполипидемические ЛС

ЛС данной группы показаны пациентам с высокой степенью риска развития атеросклероза и при недостаточном эффекте немедикаментозных и медикаментозных методов лечения ожирения. При ИР у больных с повышенным содержанием ТГ и нормальным уровнем ХС ЛПНП возможно применение **фибратов**:

Безафибрат внутрь 200 мг 3 р/сут.

При смешанной и изолированной гиперхолестеринемии применяют **статины**:

Аторвастатин внутрь 10—80 мг

1 р/сут **или**

Ловастатин внутрь 10—40 мг

1 р/сут **или**

Правастатин внутрь 10—40 мг

1 р/сут **или**

Симвастатин внутрь 10—80 мг

1 р/сут **или**

Флувастатин внутрь 20—80 мг 1 р/сут.

Лечение АГ

При выборе гипотензивных препаратов для лечения АГ у больных с МС необходимо учитывать их влияние на показатели углеводного и липидного обмена.

Ингибиторы АПФ

Данные ЛС являются препаратами выбора для больных с МС. Помимо гипотензивного действия, они способны снижать ИР и улучшать показатели углеводного обмена:

Беназеприл внутрь 10—20 мг

1—2 р/сут **или**

Хинаприл внутрь 10—80 мг

2 р/сут **или**

Моэксиприл внутрь 7,5—15 мг

1 р/сут **или**

Периндоприл внутрь 2—8 мг

1 р/сут **или**

Фозиноприл внутрь 5—20 мг

2 р/сут **или**

Эналаприл внутрь 5—20 мг 2 р/сут.

β-блокаторы

Показаны ЛС с высокой селективностью, способные блокировать только β₁-адренорецепторы:

Бисопролол внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут
или

Метопролол внутрь 50—200 мг
2 р/сут **или**

Метопролол (продолгованные формы) внутрь 50—200 мг 1 р/сут **или**

Небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут.

Антагонисты кальция

Предпочтительны верапамил и дилтиазем:

Верапамил внутрь 40—80 мг

3 р/сут **или**

Дилтиазем внутрь 90—270 мг

1—2 р/сут.

Предпочтение отдается также ЛС дигидропиридинового ряда пролонгированного действия:

Амлодипин внутрь 5—10 мг

1 р/сут **или**

Лацидипин внутрь 4—8 мг

1 р/сут **или**

Нифедипин (продленного действия)
внутри 10—80 мг 1—2 р/сут **или**

Нифедипин ГИТС 30-60 мг

1 р/сут **или**

Фелодипин внутрь 5—10 мг 1 р/сут.

Диуретики

Также применяются для лечения АГ:

Индапамид (продолгованные формы)
внутри 1,5 мг 1 р/сут или 2,5 мг

1 р/сут.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

К преимуществам данных ЛС относятся высокая гипотензивная активность и хорошая переносимость:

Валсартан внутрь 80—160 мг

1 р/сут **или**

Ирбесартан внутрь 150—300 мг

1 р/сут **или**

Лозартан внутрь 50—100 мг

1 р/сут **или**

Телмисартан внутрь 40—80 мг

1 р/сут **или**

Эпросартан внутрь 400—800 мг

1 р/сут.

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов

Помимо гипотензивного действия способны улучшить липидный обмен и снижают ИР:

Моксонидин внутрь 0,2–0,4 мг

1–2 р/сут или

Рилменидин внутрь 1–2 мг 1–2 р/сут.

Данные ЛС не вызывают синдрома отмены и других побочных эффектов, характерных для α-адреномиметиков.

Оценка эффективности лечения

Целевой уровень АД для больных без СД-2 составляет менее 140/90 мм рт. ст., для пациентов с СД-2 — менее 130/80 мм рт. ст. Уровень глюкозы в крови натощак должен быть менее 6 ммоль/л, а через 2 ч после приема 75 г глюкозы — менее 7,8 ммоль/л. Целевой уровень ХС ЛПНП в крови составляет менее 2,6 ммоль/л, а ХС ЛПВП — более 1,15 ммоль/л.

Побочные эффекты

Некоторые ингибиторы АПФ способны вызвать кашель. Прием **метформина** может сопровождаться развитием анорексии, тошноты, рвоты, метеоризма (в 5–20% случаев). Подобные явления способны вызвать и статины. Прием **моксонидина** может сопровождаться появлением сухости во рту, утомляемостью, слабостью, головокружением, периферическими отеками.

При быстром увеличении суточной дозы акарбозы и несоблюдении диеты с пониженным содержанием легкоусвояемых углеводов возможен метеоризм.

Ошибки и необоснованные назначения

Анорексигенные ЛС вследствие их системного действия и способности повышать системное АД (в том числе в легочной артерии), не рекомендуются, так как у пациентов данной категории высок

риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Применение короткодействующих форм **нифедипина** для лечения больных АГ, в том числе при МС, нежелательно из-за риска подъемов АД между приемами ЛС.

Несмотря на ряд преимуществ **α-блокаторов** (способность снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен), их применение в качестве монотерапии при МС не показано в связи с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности сердечной недостаточности.

Неселективные β-блокаторы при СД-2 неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Многие селективные β-блокаторы, применявшиеся ранее, в больших дозах утрачивают свою селективность. Такие β-блокаторы способны удлинять периоды гипогликемии и маскировать ее симптомы. В ряде случаев их применение (блокирование β-адренорецепторов поджелудочной железы, в результате чего тормозится высвобождение инсулина) приводит к развитию гипергликемии и даже гипергликемической комы. Неблагоотворно влияя на липидный обмен, неселективные β-блокаторы повышают риск развития атеросклероза.

Применение больших доз **тиазидных, петлевых и калийсберегающих диуретиков** нежелательно в связи с их диабетогенным эффектом, повышением ИР на 20% и неблагоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен.

Прогноз

При МС, не осложненном СД-2 и атеросклерозом, когда адекватная терапия может привести к обратному развитию симптомов или уменьшить их выраженность, прогноз благоприятный.

При осложненной форме МС прогноз неблагоприятный. Однако комплексная терапия, включающая борьбу с ожирением, АГ, нарушениями углеводного и липидного обмена, может предотвратить или отсрочить развитие инфарктов, инсультов и преждевременной смерти.

Литература

1. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. Кардиология, 2002; 42 (4): 73—7.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия, 2002; 8 (1): 7—10.

Глава 26. Легочная гипертензия

Указатель описаний ЛС

Антагонисты кальция

Амлодипин	593
Нормодипин	739
Омелар-Кардио	744
Дилтиазем	645
Диазем	638
Исрадин	
Лацидипин	693
Нифедипин (формы продолжительного действия)	734

Антикоагулянты непрямого действия

Аценокумарол	606
Варфарин	
Варфарин Никомед	617

Дезагреганты

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680

Диуретики

Этакриновая кислота	
Фуросемид	
Спиринолактон	
Верошпирон	622

Оксид азота и препараты, способствующие его образованию

Оксид азота	
Силденафил	

Низкомолекулярные (нефракционированные) гепарины

Надропарин кальций	718
Эноксапарин натрий	839
Флексан	682

Простагландины и их аналоги

Алпростадил	
Сердечные гликозиды	
Дигоксин	642
Ланатозид Ц	690

Общие принципы лечения	352
Релаксация легочных сосудов	353
Предотвращение эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза <i>in situ</i>	353
Лечение СН при ЛГ	354

Легочная гипертензия (ЛГ) — состояние, характеризующееся постепенным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящем к развитию правожелудочковой недостаточности.

Классификация

Классификация ЛГ основана на этиологическом принципе

■ С.м. ниже «Этиология и патогенез».

Различают следующие **виды ЛГ** (ВОЗ, 1988):

- легочная артериальная гипертензия:
 - первичная (спорадическая, семейная);
 - вторичная;
- легочная венозная гипертензия;
- ЛГ вследствие патологии дыхательной системы и/или гипоксемии;
- ЛГ вследствие хронических заболеваний, сопровождающихся тромбозами и эмболиями легочных сосудов;
- ЛГ вследствие заболеваний, поражающих непосредственно легочные сосуды.

Этиология и патогенез

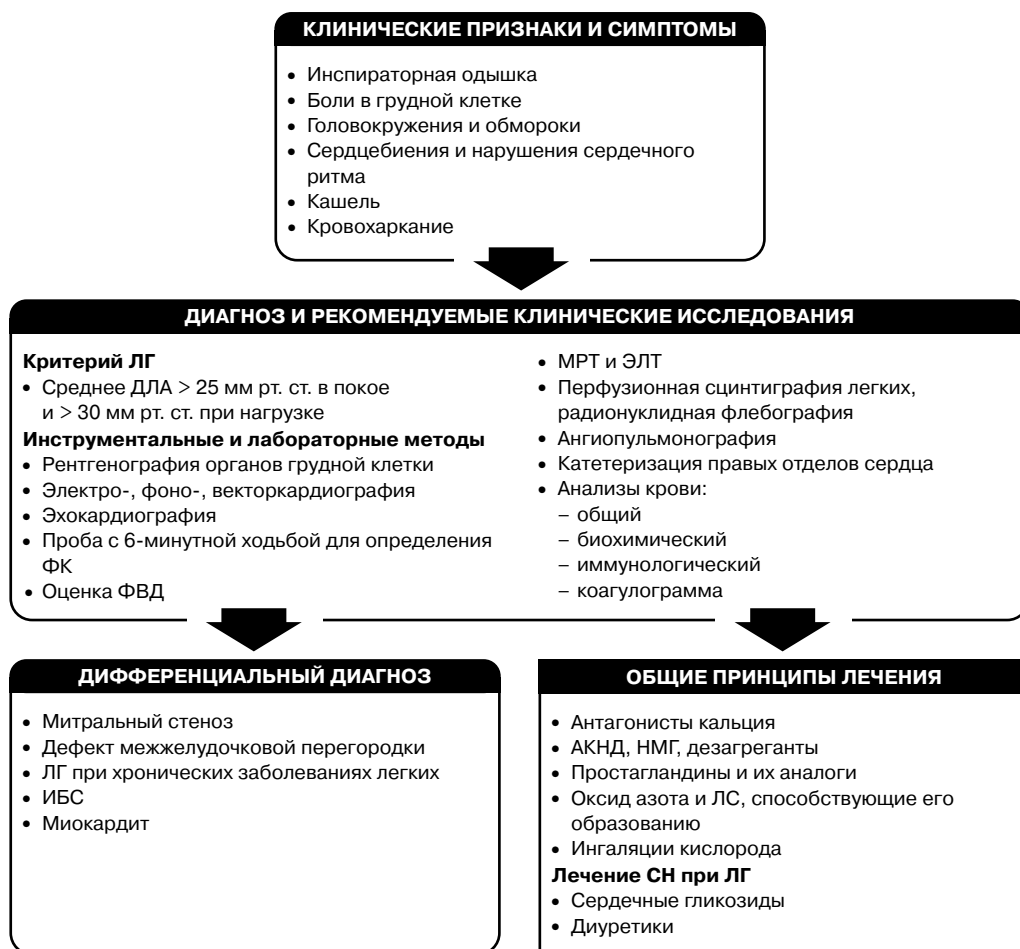
Причины первичной легочной артериальной гипертензии (ПЛГ) неизвестны.

Вторичная легочная артериальная гипертензия развивается вследствие:

- системных заболеваний соединительной ткани;
- врожденных пороков сердца (системно-легочные шунты);
- портальной гипертензии;
- ВИЧ-инфекции;
- лекарственных и токсических воздействий (включая применение некоторых анорексигенных ЛС);
- других причин.

Причинами **легочной венозной гипертензии** являются:

- нарушение наполнения левого желудочка;

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**легочная гипертензия**

- поражения клапанного аппарата сердца (митральные пороки);
 - эксцентрическая компрессия центральных легочных вен:
 - фиброзирующий медиастинит;
 - аденопатия, опухоли;
 - легочная веноокклюзионная болезнь.
- Кроме того, ЛГ может быть связана со следующими заболеваниями и состояниями:

■ **Патология дыхательной системы и/или гипоксемия:**

- хронические неспецифические заболевания легких;
- интерстициальные заболевания легких;
- обструктивное апноэ во время сна;
- альвеолярная гиповентиляция;
- гипоксемия в связи с проживанием в горах;
- неонатальные поражения легких;
- альвеолярно-капиллярная дисплазия.

■ **Хронические заболевания, сопровождающиеся тромбозами и эмболиями легочных сосудов:**

- тромбозэмболическая обструкция проксимальных ЛА;
- обструкция дистального русла ЛА:
 - легочные эмболии (тромбы, опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела);
 - тромбоз *in-situ*;
 - серповидно-клеточная анемия.

■ **Заболевания, поражающие непосредственно легочные сосуды:**

- воспалительные заболевания;
- шистосомоз;
- саркоидоз;
- другие;
- легочный капиллярный гемангиоматоз.

Патогенез ЛГ включает четыре основных патофизиологических феномена:

- спазм легочных сосудов;
- редукцию легочного сосудистого русла;
- снижение эластичности легочных сосудов;
- облитерацию легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферацию гладких мышечных клеток — ГМК).

Основную роль в указанных процессах играет дисфункция или повреждение эндо-

телия, приводящие к нарушению баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами. Высвобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию ГМК во внутреннюю оболочку легочных артериол. Секретия медиаторов с сосудосуживающим действием способствует развитию тромбоза *in situ*. В результате повреждение эндотелия прогрессирует, что приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации сосудов.

Клинические признаки и симптомы

- **Инспираторная одышка** различной степени выраженности. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступы удушья обычно не наблюдаются.
- **Боли в грудной клетке**, имеющие неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие. Они не имеют четкого начала, длятся от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии: интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализуемые за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может имитировать ишемическую болезнь сердца (ИБС) и даже ошибочно диагностироваться как острый инфаркт миокарда.
- **Головокружения и обмороки** (более чем у 50% пациентов). Провоцируются физической нагрузкой. Появляется бледность, затем цианоз кожи лица, конечностей, возможно выключение сознания. Продолжительность обмороков 2—5 мин, иногда 20—25 мин.
- **Сердцебиения и нарушения сердечного ритма** (при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма обычно не регистрируются, чаще отмечается синусовая тахикардия).

- **Кашель** (примерно у 1/3 пациентов).
- **Кровохарканье** (примерно у 10% пациентов). Обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней.

Для оценки **тяжести состояния** пациентов с ЛГ используется **функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)**, предложенная для характеристики сердечной недостаточности:

I ФК. Обычная физическая активность не вызывает одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

II ФК. Отмечается некоторое снижение физической активности. Пациенты в покое ощущают себя комфортно, однако обычная физическая нагрузка сопровождается одышкой, слабостью, болью в грудной клетке, головокружением.

III ФК. Физическая активность выражено ограничена. Даже небольшая физическая нагрузка вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

IV ФК. Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления указанных симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной физической активности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ЛГ устанавливается при среднем ДЛА более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

Помимо оценки клинической картины заболевания, важны данные **инструментальных и лабораторных исследований**, позволяющие определить причину и степень тяжести ЛГ.

С этой целью применяются:

- рентгенография органов грудной клетки;
- электро-, фоно-, векторкардиография;
- эхокардиография (позволяет оценить выраженность ЛГ и выявить пороки сердца, кардиомиопатию, хронический миокардит);

- проба с 6-минутной ходьбой для определения ФК;
- оценка функции внешнего дыхания;
- магнитно-резонансная томография и электронно-лучевая томография;
- перфузионная сцинтиграфия легких, радионуклидная флебография;
- ангиопульмонография;
- катетеризация правых отделов сердца;
- анализы крови:
 - общий (определение количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита);
 - биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка);
 - иммунологический (выявление антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта);
 - коагулограмма.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ПЛГ чаще всего проводят с:

- приобретенными пороками сердца (митральный стеноз);
- врожденными пороками (дефект межжелудочковой перегородки);
- ЛГ при хронических заболеваниях легких;
- ИБС;
- миокардитом.

Вторичная ЛГ — это синдром, развивающийся при разных заболеваниях и состояниях.

■ С.м. «Этиология и патогенез».

Общие принципы лечения

Основные **цели** медикаментозной терапии:

- снижение ДЛА;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- лечение сердечной недостаточности (в терминальной стадии).

Задачи терапии — релаксация ГМК легочных сосудов, предотвращение их эмболии и/или развития тромбоза *in situ*. При лечении ЛГ используются ЛС не-

скольких групп, у каждой из которых имеются как преимущества, так и недостатки.

Релаксация легочных сосудов

Для релаксации ГМК легочных сосудов показаны следующие **антагонисты кальция**:

Амлодипин внутрь 2,5–5 мг 1 р/сут
или
Дилтиазем внутрь 30–60 мг 1 р/сут
или
Исрадипин внутрь 2,5–5 мг 1 р/сут
или
Лацидипин внутрь 2–4 мг 1 р/сут
или
Нифедипин внутрь (формы пролонгированного действия) 20–40 мг 1 р/сут.

Дозу препаратов подбирают с учетом ДЛА (в правом предсердии) и показателей гемодинамики. Показания: сердечный индекс более 2,1 л/мин/м², насыщение венозной крови кислородом более 63%, давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. При декомпенсации ЛГ препаратом выбора является амлодипин.

Увеличение дозы каждые 3–5 дней должно составлять для амлодипина 2,5 мг, дилтиазема 30 мг, исрадипина 2,5–5 мг, лацидипина 2 мг, нифедипина — 20 мг.

При ДЛА менее 50 мм рт. ст.:

Амлодипин внутрь 10 мг 1 р/сут
или
Дилтиазем внутрь 120–180 мг 1 р/сут
или
Исрадипин внутрь 7,5–10 мг 1 р/сут
или
Лацидипин внутрь 4 мг 1 р/сут
или
Нифедипин внутрь (формы пролонгированного действия) 40–60 мг 1 р/сут.

При ДЛА от 50 до 100 мм рт. ст.:

Амлодипин внутрь 12,5 мг 1 р/сут
или
Дилтиазем внутрь 180–240 мг 1 р/сут
или
Исрадипин внутрь 10–12,5 мг 1 р/сут
или

Лацидипин внутрь 4–8 мг 1 р/сут
или

Нифедипин внутрь (формы пролонгированного действия) 80–120 мг 1 р/сут.

При ДЛА более 100 мм рт. ст.:

Амлодипин внутрь 15 мг 1 р/сут
или
Дилтиазем внутрь 240–360 мг 1 р/сут **или**
Исрадипин внутрь 12,5–15 мг 1 р/сут
или
Лацидипин внутрь 8 мг 1 р/сут
или
Нифедипин внутрь (формы пролонгированного действия) 120–180 мг 1 р/сут.

Предотвращение эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза in situ

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза *in situ* при ЛГ используются **антикоагулянты непрямого действия**:

Аценокумарол внутрь после вечернего приема пищи 2–6 мг 1 р/сут
или
Варфарин внутрь после вечернего приема пищи 2,5–5 мг 1 р/сут.

Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Все пациенты с ПЛГ или тромбоземболической формой ЛГ должны пожизненно принимать варфарин до стабилизации МНО на уровне 1,5–2,0.

Для этой же цели применяются **препараты низкомолекулярного гепарина**:

Надропарин кальций п/к 5700 МЕ (0,6 мл) или 85 МЕ/кг 2 р/сут¹ в 1-й месяц лечения **или**
Эноксапарин натрия п/к 1 мг/кг 2 р/сут в 1-й месяц лечения.

¹ Доза надропарина кальция определяется в международных единицах (МЕ) активности подавления фактора свертывания крови Ха (анти-Ха). (Примеч. научного ред.)

В качестве поддерживающей терапии:

Надропарин кальция п/к 2850 МЕ

(0,3 мл) 1–2 р/сут¹ **или**

Эноксапарин натрий п/к 40 мг

1 р/сут.

Кроме того, при ЛГ показаны **дезагреганты**:

Ацетилсалициловая кислота внутрь

100 мг 1 р/сут.

В качестве средств, оказывающих сосудорасширяющее и антиагрегантное действие, а также улучшающих микроциркуляцию, используют **простагландины и их аналоги**:

Альпростадил в/в капельно

30 нг/кг/мин.

Введение препарата начинают с дозы 5–10 нг/кг/мин, которую постепенно увеличивают. Возможно сочетание с антагонистами кальция. Простагландины Е и I₂6 показаны при ПЛГ, вторичной ЛГ, пациентам с сердечной недостаточностью III и IV ФК по критериям NYHA, при сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м², насыщении кислородом крови из ЛА менее 63%, давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст. Кроме того, простагландины можно назначать перед трансплантацией легких в случае неэффективности традиционного лечения. При утяжелении состояния перед началом лечения простагландинами антагонисты кальция необходимо отменить.

Применяют также **оксид азота и ЛС, способствующие его образованию**:

Оксид азота ингаляции 5–6 ч

20–40 об.%, 2–3 нед **или**

Силденафил внутрь 50 мг

1 р/сут.

Однако даже успешная медикаментозная терапия не обеспечивает клинического улучшения при наличии гипоксемии; кроме того, иногда она может прогрессировать на фоне лечения. В связи с этим пациентам с ЛГ целесообразно проводить **ингаляции кислорода**.

¹ Доза надропарина кальция определяется в международных единицах (МЕ) активности подавления фактора свертывания крови Ха (анти-Ха). (Примеч. научного ред.)

Лечение СН при ЛГ

Рекомендуется комплексное применение **сердечных гликозидов и диуретиков**:

Дигоксин внутрь 0,125 мг

2 р/сут;

Ланатозид Ц внутрь 0,125 мг

2 р/сут

+

Этакриновая кислота внутрь

50–100 мг 1 р/сут;

Фуросемид внутрь 20–120 мг

1 р/сут

±

Спиронолактон внутрь 25–150 мг

2 р/сут.

При приеме спиронолактона требуется контроль за уровнем калия в крови.

Оценка эффективности лечения

Немедленного эффекта при использовании антагонистов кальция ожидать не следует, так как быстрое улучшение (через несколько дней) достигается лишь в 25% случаев; в остальных случаях заметное клиническое улучшение наблюдается, как правило, лишь через 3–4 нед.

Критерии эффективности терапии вазодилататорами:

- снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 20%;
- снижение легочного сосудистого сопротивления в сочетании с уменьшением отношения легочного сосудистого сопротивления к общему сосудистому сопротивлению более чем на 20%;
- повышение сердечного выброса (более чем на 10%) в сочетании со снижением среднего ДЛА;
- снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 30%;
- снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 30% в сочетании со снижением ДЛА более чем на 10%.

В наилучших случаях применение антагонистов кальция сопровождается снижением ДЛА и легочного сосудистого сопротивления на 50%, а часто и до нормального уровня.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании **антагонистов кальция** возможны системная гипотония, выраженная тахикардия (необходима коррекция дозы); покраснение конечностей, лица, чувство жара; отеки лодыжек. Возможно уменьшение снижения легочного сосудистого сопротивления с каждым последующим приемом препарата. Отрицательный инотропный эффект антагонистов кальция у больных с нарушением функции правого желудочка может привести к утяжелению симптомов и смерти.

Дилтиазем и **нифедипин** при выраженной дисфункции левого желудочка ухудшают течение сердечной недостаточности и увеличивают смертность.

Варфарин способен вызвать кровотечение, редко — диарею, повышение активности ферментов печени, экзему, васкулиты, выпадение волос.

К побочным эффектам **простагландинов** относятся боли (в нижней челюсти, сердце, головные, мышечные, боли в животе, артралгии), тошнота, диарея, приливы, гипотония. Ряд осложнений связан с использованием инфузионной системы (тромбозы катетера, инфекции, парадоксальные эмболии, нарушение работы инфузионного насоса). Кроме того, к простагландинам, вводимым внутривенно, развивается толерантность.

Силденафил редко вызывает осложнения. К ним относятся головная боль, приливы, диспепсия.

Ошибки и необоснованные назначения

У пациентов с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м², насыщением кислородом крови в ЛА более 63%, давлением в пра-

вом предсердии менее 10 мм рт. ст. эффективность применения вазодилататоров маловероятна, а вероятность развития побочных эффектов велика.

Антагонисты кальция абсолютно противопоказаны при:

- сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м²;
- насыщением кислородом крови в ЛА менее 63%;
- давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

Верапамил не должен применяться для терапии больных с ЛГ, так как вызывает лишь незначительное снижение давления в ЛА, но дает выраженный отрицательный инотропный эффект.

Прогноз

Варфарин практически удваивает 3-летнюю выживаемость больных с ПЛГ независимо от наличия эффекта от применения антагонистов кальция. Выживаемость в течение 5 лет пациентов с ПЛГ, принимающих антикоагулянты непрямого действия, составляет 30%, а выживаемость в течение 10 лет — 15%.

Простагландины повышают выживаемость в течение 1 года, 2 и 3 лет пациентов с наиболее тяжелыми формами ЛГ (насыщение кислородом крови в ЛГ менее 63%). Длительная терапия простагландинами позволяет увеличить в 2 раза время от занесения в лист ожидания трансплантации до выполнения операции, уменьшая риск и улучшая послеоперационный прогноз у пациентов с ПЛГ.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж, 1991.
2. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. М.: Медицина, 1973.

Глава 27. Нарушения ритма сердца

Изменения автоматизма синусно-предсердного узла

Синусовая аритмия ...	362
Синусовая брадикардия	364
Синусовая тахикардия	366
Синдром слабости синусного узла	368

Эктопические сокращения и ритмы

Пассивные (замещающие или выскальзывающие) комплексы и ритмы ...	370
Активные эктопические импульсы (комплексы) и ритмы. Экстрасистолия	372

Наджелудочковые тахикардии

Автоматическая предсердная тахикардия	376

Реципрокные тахикардии

Реципрокная АВ-узловая тахикардия	378

Трепетание предсердий ...

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)	383

Желудочковая тахикардия	390

Трепетание и фибрилляция желудочков	393

Синдром WPW	395

Термин «нарушения ритма сердца» (сердечные аритмии) является обобщающим понятием. Он объединяет целый ряд состояний, характеризующихся изменениями в частоте, регулярности и источнике генерации электрических импульсов сердца, что является следствием нарушения процессов их возникновения и/или проведения.

Нерегулярность сердечного ритма в свете представленного выше определения не является синонимом нарушений ритма сердца. Последние могут протекать с правильным и неправильным ритмом, с высокой, нормальной и низкой частотой.

Выделяют ряд основных механизмов развития сердечных аритмий.

Нарушения образования электрических импульсов.

- Усиление нормального автоматизма (физиологическая синусовая тахикардия в ответ на физическую нагрузку или эмоциональный стресс, лихорадочное состояние и др., а также некоторые предсердные или желудочковые тахикардии — ЖТ).
- Появление патологического автоматизма (эктопические предсердные или желудочковые автоматические тахикардии или ускоренные ритмы).
- Триггерная активность:
 - обусловленная ранними постдеполяризациями: тахикардия *torsade de pointes*, или «пируэтная» тахикардия (двунаправленная желудочковая) при синдромах удлиненного интервала Q—T);
 - обусловленная поздними постдеполяризациями (аритмии при интоксикациях препаратами наперстянки).

Нарушения проведения электрических импульсов¹.

- Замедление и/или блокада проведения.
- Повторный вход волны возбуждения (*re-entry*):
 - по определенному пути (трепетание предсердий (ТП) или желудочков (ТЖ), АВ-узловая тахикардия, тахикардии при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром WPW), большинство предсердных и ЖТ);
 - по анатомически неопределенному или случайному пути (фибрилляция предсердий — ФП, или желудочков — ФЖ).

Нарушения ритма сердца — широко распространенное клиническое явление. Их возникновение может быть обусловлено практически любым видом

¹ Являются осложнениями различных заболеваний сердца (ИМ, кардиомиопатий, миокардитов) и рассматриваются в соответствующих главах.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

нарушения ритма сердца

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Нарушения образования импульса (нарушения автоматизма)

1. Изменения автоматизма синусового узла:
 - синусовая аритмия
 - синусовая брадикардия
 - синусовая тахикардия
 - синдром слабости синусового узла (СССУ)
2. Эктопические сокращения и ритмы (образование электрического импульса во вторичных и третичных источниках автоматизма — водителях ритма), в зависимости от локализации:
 - наджелудочковые (источники автоматизма в предсердиях и АВ-узле)
 - желудочковые (источники автоматизма в желудочках сердца)
- 2а. Пассивные эктопические сокращения и ритмы (замещающие импульсы из вторичных или третичных источников автоматизма при снижении частоты/в отсутствие импульсации из СА-узла, а также при блокаде проведения импульсов из СА-узла):
 - замещающие сокращения (единичные)
 - замещающие ритмы (три и более импульсов

несинусового происхождения — из предсердных водителей ритма, АВ-соединения или желудочков)

- миграция водителя ритма
- 2б. Активные эктопические сокращения и ритмы:
 - экстрасистолы
 - эктопические ритмы (частота эктопического ритма превышает частоту синусового ритма; эктопический ритм обычно подавляет собственную активность СА-узла):
 - наджелудочковые тахикардии (предсердные, АВ-узловые)
 - трепетание и мерцание предсердий
 - желудочковая тахикардия
 - трепетание и фибрилляция желудочков

Нарушения проводимости

1. СА-блокады (I–III степени)
2. АВ-блокады (I–III степени)
3. Нарушения внутрижелудочковой проводимости (неспецифические и блокады ножек пучка Гиса)

Синдромы преждевременного возбуждения желудочков

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Жалобы

- Чувство сердцебиения
- «Перебои» в работе сердца
- Жалобы могут отсутствовать

Объективные симптомы

- Могут отсутствовать
- При наличии фонового заболевания (СН, ИБС, АС мозговых артерий):
 - общие (артериальная гипотония и шок, остановка кровообращения)
 - церебральные (головокружение, обмороки, дезориентация, эпилептиформные судороги, преходящие нарушения зрения/речи, инсульты)
 - кардиальные (усугубление имеющейся СН, стенокардия напряжения, ИМ)
- Артериальные тромбоэмболии (при наличии внутрисердечных тромбов)

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Данные анамнеза, физикального осмотра
- ЭКГ в покое
- Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
- Нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил-тест), в т.ч. для контроля за безопасностью применения антиаритмических ЛС
- ЭКГ высокого разрешения
- Фармакологические тесты
- Чреспищеводная электростимуляция предсердий:
 - ступенчатая учащающая электростимуляция
 - программированная электростимуляция предсердий
- Внутрисердечное электрофизиологическое исследование

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Устранение причин аритмии
- Симптоматическое лечение:
 - общие меры (седативные ЛС, кислородотерапия, вагусные приемы и др.)
 - антиаритмическое лечение (антиаритмические ЛС, электроимпульсная терапия, катетерная абляция, кардиохирургические вмешательства)

Наличие нарушений гемодинамики требует немедленных мероприятий по коррекции сердечного ритма (учащающая чреспищеводная электростимуляция предсердий/электроимпульсная терапия)

сердечной патологии: острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, артериальной гипертонией (АГ), приобретенными и врожденными пороками сердца, заболеваниями миокарда воспалительной и иной природы, врожденными аномалиями, приводящими к нарушению процессов деполяризации желудочков (синдром преждевременного возбуждения желудочков, или синдром WPW) или их реполяризации (синдром удлинённого интервала Q—T).

Аритмии могут являться следствием травмы сердца, в том числе хирургической. Важную роль в генезе нарушений ритма сердца могут играть заболевания бронхолегочной системы, эндокринной системы (гипер- и гипотиреоз, первичный альдостеронизм, феохромоцитома и др.), центральной и периферической нервной системы, патология желудочно-кишечного тракта. Факторами, значимыми для возникновения аритмий, являются курение, алкоголь, потребление содержащих кофеин напитков, применение препаратов наперстянки, симпатомиметических средств, психотропных препаратов (фенотиазин, трициклических антидепрессантов), диуретиков, эритромицина и др. Вместе с тем приблизительно в 10% случаев тщательное клиническое обследование не позволяет выявить заболеваний сердечно-сосудистой системы или другой патологии как причины возникновения нарушений ритма сердца.

Широкий спектр различных состояний, объединяемых понятием аритмии, исключает возможность их однозначной клинической характеристики. Некоторые формы, например редкая одиночная предсердная или желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) у лиц без признаков органической патологии сердца, протекают бессимптомно или малосимптомно и не имеют прямого влияния на прогноз здоровья и жизни. При этом необходимо лишь помнить, что нарушения ритма сердца в ряде случаев могут быть дебютом заболевания, а это обуславливает необходимость в соответствующем наблюдении за больными.

Иная клиническая ситуация наблюдается при такой врожденной патологии, как синдром преждевременного возбуждения желудочков (синдром WPW). Такие пациенты, иногда с раннего детства, страдают приступами сильного сердцебиения, нередко сопровождающимися коллаптоидными и даже обморочными состояниями, и хотя при этом в большинстве случаев не возникает непосредственной угрозы жизни, при тяжелых клинических проявлениях нарушений ритма сердца требуется эффективное противоаритмическое лечение.

Наиболее тяжелой симптоматикой при крайне неблагоприятном прогнозе характеризуется пароксизмальная ЖТ, возникающая при наличии грубой органической патологии мышцы сердца (постинфарктные рубцовые изменения миокарда, кардиомиопатии и др.). Эта форма нарушений ритма сердца сопряжена с высоким риском трансформации в ФЖ, являющуюся непосредственным пусковым механизмом внезапной аритмической смерти, ежегодно уносящей сотни тысяч жизней. Целью лечения таких больных должно быть не только устранение аритмии, но и продление жизни.

Многообразие нарушений сердечного ритма определяется различием этиологических факторов, электрофизиологических механизмов развития аритмий и анатомического расположения в сердце тех зон, где эти механизмы реализуются, различием электрокардиографических признаков, клинических проявлений и значения для прогноза жизни. Это, в свою очередь, формирует различия в показаниях к противоаритмическому лечению, в его целях и задачах, в стратегии и тактике достижения необходимого результата на основе использования лекарственного и немедикаментозного методов.

Характеристика той или иной формы нарушения ритма сердца по существу является формулировкой диагноза, для которой требуется применение ряда специальных понятий и терминов.

Эктопические импульсы — электрические импульсы сердца, зона образования которых лежит вне синусно-пред-

сердного (синусного) узла. Три эктопических импульса и более (электрокардиографические комплексы), следующих подряд друг за другом и исходящих из одного источника, именуются **эктопическим ритмом**. Эктопические ритмы, протекающие с более высокой частотой, чем нормальный синусовый ритм, но при этом не превышающей 100/мин, определяются как **ускоренные эктопические ритмы** — предсердный, идиовентрикулярный, атриовентрикулярного (АВ-) соединения.

Экстрасистолы (ЭС) — преждевременные электрические импульсы (электрокардиографические комплексы). Они могут быть одиночными и парными с расположением источника в предсердиях, желудочках, АВ-соединении. Экстрасистолия, исходящая из одного источника, называется **монотопной** и характеризуется одинаковой морфологией электрокардиографических комплексов и фиксированным интервалом сцепления с предшествующими комплексами основного ритма сердца (одинаковой степенью преждевременности). Прямо противоположную характеристику имеет **политопная** экстрасистолия, исходящая из различных источников.

Асистолия — отсутствие электрической активности сердца или его камер (предсердий, желудочков).

Брадикардия — ритм сердца (не менее 3 комплексов) с частотой менее 60/мин.

Тахикардия — ритм сердца (не менее 3 импульсов, исходящих из одного источника) с частотой, превышающей 100/мин.

Трепетание — ритмичная электрическая импульсация предсердий или желудочков с частотой более 250/мин. При этом, по крайней мере на одном из отведений ЭКГ должна отсутствовать изоэлектрическая линия между последовательными электрическими отклонениями камер сердца, находящихся в состоянии трепетания. Для ТП выделяется I тип, при котором частота не достигает 340/мин, и II тип — с частотой 340/мин и более.

Фибрилляция — частая (более 300/мин) неритмичная дезорганизованная элект-

рическая активность предсердий или желудочков.

Электрокардиографические отклонения камер сердца, находящихся в состоянии фибрилляции, постоянно изменяются по своей крутизне, амплитуде и длительности. В отечественной литературе применительно к ФП используется термин «мерцание предсердий» («мерцательная аритмия»).

Выскальзывающие (замещающие) комплексы — один или два последовательных эктопических импульса из одного или разных источников, возникающих вследствие задержки (паузы) образования или проведения: синоатриальная (СА-) блокада, АВ-блокада очередного электрического импульса из основного (доминирующего) водителя ритма сердца, т.е. синусно-предсердного узла. Выскальзывающие комплексы всегда вторичны и выполняют функцию замещения. Три последовательных выскальзывающих комплекса и более формируют **выскальзывающий (замещающий) ритм**.

Блокада — замедление или прерывание проведения электрических импульсов в любом отделе проводящей системы сердца или миокарда. Блокада на любом уровне характеризуется тремя степенями: I степень — замедление проведения электрических импульсов без прерывания; II степень — периодическое прерывание проведения при наличии или в отсутствие в каждом периоде прогрессирующего замедления проведения от импульса к импульсу; III степень — полное прерывание проведения электрических импульсов.

Предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная) диссоциация — не зависящие друг от друга электрические активности предсердий и желудочков. В зависимости от места образования электрических импульсов, используя в качестве анатомической границы бифуркацию пучка Гиса, все формы нарушения ритма сердца делят на две большие группы:

- **наджелудочковые (суправентрикулярные) аритмии**, источники которых могут располагаться в предсердиях, атри-

овентрикулярном (АВ-) узле или общем стволе пучка Гиса;

- **желудочковые аритмии**, при которых эктопические импульсы формируются в ножках и разветвлениях пучка Гиса, волокнах Пуркинье, миокарде желудочков.

По характеру клинического течения все тахикардии (тахиааритмии) делят на **пароксизмальные** и **непароксизмальные**. Первые проявляются приступами (пароксизмами) нарушения ритма сердца, имеющими отчетливое начало и конец и отделенными друг от друга продолжительными периодами нормального ритма. При вторых синусовый ритм либо совсем отсутствует (постоянная или хроническая форма течения), либо тахикардия прерывается одним или несколькими синусовыми сокращениями с последующим возобновлением (непрерывно рецидивирующая форма течения).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика нарушений сердечного ритма основывается на данных:

- анамнеза и физического обследования: осмотра, перкуссии и аускультации;
- ЭКГ в покое;
- суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (выявление проходящих нарушений ритма, оценка их тяжести);
- ЭКГ при физической нагрузке: велоэргометрия, проба на тредмиле позволяют выявить аритмии, провоцируемые нагрузкой, или обнаружить неадекватный прирост частоты сердечных сокращений при нагрузке у больных с синдромом слабости синусового узла (СССУ). Нагрузочные пробы имеют важнейшее значение и для контроля за **безопасностью** применения антиаритмических ЛС, особенно у пациентов с желудочковыми формами нарушений ритма сердца. Это обусловлено тем, что при приеме антиаритмических ЛС, угнетающих внутрижелудочковое проведение (например, Ic класса), аритмогенное действие чаще про-

является при увеличении ЧСС или при возникновении ишемии миокарда во время нагрузки;

- ЭКГ высокого разрешения (выявление поздних потенциалов, являющихся маркером повышенного риска возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий);
- фармакологических тестов (например, с атропином, при подозрении на СССУ);
- чреспищеводной электростимуляции предсердий (ЧПЭС):
 - ступенчатая учащающая электростимуляция — для оценки АВ-проводимости и времени восстановления функции синусно-предсердного узла (диагностика СССУ);
 - программированная электростимуляция предсердий (с нанесением одиночных экстрасимулов) — для диагностики наджелудочковых аритмий, определения продолжительности рефрактерного периода предсердий, АВ-соединений, аномальных путей проведения и исследования СА-проводимости, а также для оценки эффективности антиаритмических ЛС при наджелудочковых тахиааритмиях;
- внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ): определение электрофизиологических параметров различных отделов сердца и его проводящей системы, дифференциальная диагностика различных форм наджелудочковых и желудочковых тахиааритмий, топическая диагностика аритмий (картирование), оценка эффективности антиаритмических ЛС при различных пароксизмальных тахиааритмиях.

Дифференциальный диагноз

■ См. «Отдельные аритмии».

Общие принципы лечения

Показанием для назначения антиаритмических ЛС служит:

- наличие тяжелых клинических симптомов, в том числе обусловленных нарушениями гемодинамики (тахи- и брадиаритмии, вызывающие снижение сердечного выброса, падение артериального давления, развитие головокружения и обмороков);
- повышение риска внезапной смерти при:
 - злокачественных аритмиях (например, состояние после реанимации по поводу ФЖ, устойчивой ЖТ);
 - потенциально злокачественных аритмиях (желудочковые нарушения ритма высоких градаций у больных с тяжелым поражением миокарда и снижением систолической функции левого желудочка, например, после инфаркта миокарда или при первичных его заболеваниях).

Лечение аритмий включает:

- устранение причин аритмии;
- симптоматическое лечение:
 - общие меры (седативные препараты, кислородотерапия, вагусные приемы и т.д.);
 - антиаритмическое лечение (применение антиаритмических ЛС, электроимпульсная терапия, катетерная деструкция, кардиохирургические вмешательства).

При любых аритмиях в случае **нарушений гемодинамики требуются неотложные мероприятия по коррекции сердечного ритма** (внутривенное введение антиаритмических ЛС, учащающая ЧПЭС или электроимпульсная терапия).

Правила индивидуального подбора ЛС для регулярной профилактической медикаментозной терапии аритмий (одинаковы для всех форм аритмий и методов контроля эффективности препаратов).

- С помощью ЧПЭС, внутрисердечного ЭФИ или мониторингирования ЭКГ по Холтеру оценивают влияние ЛС на возникновение и течение аритмий. Оценку проводят на фоне приема препаратов в тех терапевтических дозах, которые предполагаются к длительному применению.
- Оценку фармакологического действия проводят только после достижения насыщения, период которого для большинства антиаритмических ЛС составляет 4—7 сут. Исключение составляет амиодарон; его эффекты можно оценивать не ранее через 2—3 нед, а в значительной части случаев для этого требуется более месяца постоянного приема препарата.
- При необходимости последовательного тестирования нескольких антиаритмических ЛС назначение каждого нового препарата возможно не ранее чем через пять периодов полувыведения после отмены предыдущего.
- Эффективность препарата оценивают путем сравнения с данными контрольного исследования, выполненного до начала применения ЛС.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Отдельные аритмии».

Синусовая аритмия

Указатель описаний АС

Парасимпатолитики

Атропин

Симпатомиметики

Изопреналин 655

О синусовой аритмии говорят в том случае, если колебания продолжительности интервалов $R-R$ превышают 15%.

Эпидемиология

Чрезвычайно распространена, особенно у детей, подростков и лиц молодого возраста.

Классификация

Выделяют **дыхательную** синусовую аритмию (увеличение ЧСС при вдохе и уменьшение ЧСС на выдохе) и синусовую аритмию, **не связанную с фазами дыхания**.

Этиология

Дыхательная аритмия — вариант нормы. Синусовая аритмия, не связанная с фазами дыхания, обычно указывает на поражение синусно-предсердного узла различной этиологии.

■ См. «Синдром слабости синусного узла».

Патогенез

В основе увеличения ЧСС на вдохе лежит рефлекс Бейнбриджа (возрастание давления в устьях полых вен за счет увеличения венозного возврата на вдохе вызывает прирост ЧСС); замедление работы сердца на выдохе обусловлено стимуляцией блуждающего нерва.

Клинические признаки и симптомы

Обычно отсутствуют. Иногда больные могут жаловаться на чувство «замирания» сердца, «перебои» в работе сердца.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов ЭКГ в покое.

Дифференциальный диагноз

Обычно не требуется.

совой аритмии, не связанной с фазами дыхания, см. в подглаве «Синдром слабости синусного узла».

Общие принципы лечения

При дыхательной аритмии у здоровых лиц лечения не требуется. Лечение сину-

Синусовая брадикардия

Указатель описаний АС

Парасимпатолитики

Атропин

Симпатомиметики

Изопреналин 655

Синусовую брадикардию диагностируют при ЧСС менее 60/мин.

Эпидемиология

Встречается часто у спортсменов и хорошо тренированных людей, а также у пожилых людей и лиц с различными сердечными и внесердечными заболеваниями.

Этиология и патогенез

Физиологическая синусовая брадикардия обусловлена повышенным тонусом блуждающего нерва у молодых людей и спортсменов, вегетативной лабильностью и снижением чувствительности к симпатическим стимулам у пожилых людей. Причинами **патологической синусовой брадикардии** служат гипотиреоз, гипотермия, рвота, повышение внутричерепного давления, повышенная чувствительность каротидного синуса, сыпной тиф, органическое поражение ткани синусно-предсердного узла на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний, вплоть до развития СССУ.

Клинические признаки и симптомы

Снижение ЧСС до 40/мин (а ночью и менее 40/мин) у молодых, тренированных спортсменов обычно не сопровождается субъективными ощущениями. У пожилых людей или лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы брадикардия может приводить к снижению мозгового кровотока и появлению головокружения, обмороков, а также симптомов сердечной недостаточности, стенокардии. Для патологической брадикардии характерно отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, что может вызывать одышку, слабость, утомляемость при физической нагрузке, головокружение, обморок.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Синусовую брадикардию диагностируют на основании результатов ЭКГ. Необходимы суточное мониториро-

вание ЭКГ по Холтеру для выявления переходящих эпизодов урежения сердечного ритма и проба с физической нагрузкой для выявления неадекватного прироста ЧСС.

Дифференциальный диагноз

Необходимо различать физиологическую и патологическую брадикардию, особенно у пожилых людей. При патологической брадикардии следует уточнить ее причину.

Общие принципы лечения

В отсутствие симптомов лечения не требуется. Необходимо исключение внесер-

дечных причин брадикардии. При их выявлении — соответствующее лечение.

Лечение синусовой брадикардии проводят только в том случае, если доказано, что она вызывает стенокардию, артериальную гипотонию, обмороки, т.е. симптомокомплекс, характеризующий СССУ.

При гемодинамически значимой брадикардии назначают:

Атропин в/в или п/к по 0,6—2,0 мг

*до 2—3 р/сут **или***

*Изопrenalин в/в 2—20 мкг/мин **или***

Изопrenalин внутрь по 2,5—5 мг

до 3—4 р/сут.

При устойчивой брадикардии, сопровождающейся выраженными симптомами, целесообразны налаживание временной электрокардиостимуляции или имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Синусовая тахикардия

Указатель описаний ЛС

Атенолол	599
Бисопролол	612
<i>Бисогамма</i>	612
<i>Конкор</i>	686
Верапамил	619
Дилтиазем	645
<i>Диазем</i>	638
Метопролол	706
<i>Метокард</i>	704
Пиндолол	749
Пропранолол	762
Тимолол	
Эсмолол	846

О синусовой тахикардии говорят при ЧСС более 80/мин в состоянии покоя.

Эпидемиология

Распространенность высокая в любом возрасте; синусовая тахикардия встречается у здоровых людей и у лиц с различными сердечными и внесердечными заболеваниями.

Этиология и патогенез

Физиологическую синусовую тахикардию отмечают у детей младшего возраста, а также у взрослых лиц при физической и эмоциональной нагрузке.

Патологическая синусовая тахикардия характерна для лихорадочных состояний (повышение температуры тела на 1°C сопровождается увеличением ЧСС примерно на 10/мин), гипертиреоза, анемии, гипоксии, артериальной гипотонии, шока, СН, легочного сердца и дыхательной недостаточности, гиперкинетического синдрома (повышение активности симпатической нервной системы, приводящее к тахикардии с резким возрастанием ЧСС при нагрузке, систолической АГ).

Синусовая тахикардия также возможна вследствие **чрезмерного потребления** алкоголя, кофе, приема симпатомиметиков (например, ингаляционные β-адреномиметики при бронхиальной астме) или производных атропина (например, ипратропия бромид при хронической обструктивной болезни легких).

Клинические признаки и симптомы

Часто клинические проявления могут отсутствовать.

При заболевании сердца увеличение ЧСС может вызывать приступы стенокардии, возникновение или усугубление симптомов СН (одышку при физической нагрузке или в покое, вплоть до развития отека легких).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании результатов ЭКГ.

Дифференциальный диагноз

Обычно не требуется.

Общие принципы лечения

При физиологической тахикардии лечения не требуется.

При патологической тахикардии, вызванной анемией, гипертиреозом, гиповолемией и т.д., необходимо устранение причины тахикардии. В противном случае лечение, направленное на уменьшение ЧСС, может привести к резкому снижению АД и усугублению гемодинамических расстройств (например, при гиповолемии или СН).

В случае если тахикардия представляет собой патогенетический фактор, вызывая стенокардию, СН или недостаточность церебрального кровообращения, используют **β-блокаторы** или (при наличии противопоказаний к ББ) **антагонисты кальция** (верапамил, дилтиазем).

При гиперкинетическом синдроме и гипертиреозе (в дополнение к тиреостатическим препаратам) используют следующие **ЛС выбора**:

Атенолол внутрь по 25–100 мг
1–2 р/сут, длительно
(или до устранения причины тахикардии) **или**

Бисопролол внутрь 2,5–10 мг
1 р/сут, длительно
(или до устранения причины тахикардии) **или**

Метопролол внутрь по 50–100 мг
2 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии) **или**

Пиндолол внутрь по 5–30 мг

2 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии) **или**

Пропранолол внутрь по 10–40 мг

2–4 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии) **или**

Тимолол внутрь по 10–30 мг

2 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии) **или**

Эсмолол в/в 500 мкг/кг/мин

в течение 4 мин, затем

50–300 мкг/кг/мин (скорость введения зависит от ЧСС)

в случае гемодинамически значимой тахикардии.

В аналогичных случаях в качестве **альтернативных ЛС** используют следующие:

Верапамил в/в 2,5–5,0 мг в случае гемодинамически значимой тахикардии **или**

Верапамил внутрь по 40–80 мг

3–4 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии) **или**

Дилтиазем внутрь по 60–180 мг

2 р/сут, длительно

(или до устранения причины тахикардии).

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения свидетельствует нормализация ЧСС, отсутствие приступов стенокардии, признаков СН.

Синдром слабости синусного узла

Указатель описаний АС

Парасимпатолитики

Атропин

Симпатомиметики

Изопреналин 655

СССУ — комплекс электрокардиографических и клинических симптомов, обусловленных снижением автоматизма синусно-предсердного узла и нарушением СА-проведения.

В рамках СССУ возможны следующие нарушения сердечного ритма:

- постоянная синусовая брадикардия, способная приводить к головокружениям, обморокам, появлению и/или прогрессированию СН и коронарной недостаточности;
- переходящая блокада синусно-предсердного узла II—III степени или остановка синусно-предсердного узла с потерей сознания;
- синдром тахикардии—брадикардии: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ) или мерцание/трепетание предсердий, купирование которых происходит после длительного эпизода асистолии (возможны потеря сознания и судороги), с последующим восстановлением синусового ритма с низкой частотой.

Эпидемиология

Точная распространенность неизвестна, чаще СССУ встречается в пожилом возрасте.

Этиология и патогенез

СССУ развивается в результате ИБС, АГ, первичных заболеваний миокарда.

В основе синдрома лежит непосредственно органическое поражение ткани синусно-предсердного узла и окружающего его миокарда предсердий.

Клинические признаки и симптомы

Приступы тахикардии могут сопровождаться ощущением сердцебиения, одышкой, стенокардией.

При брадикардии и эпизодах асистолии возможны головокружение и обмороки, иногда судороги (приступы Морганьи—Адамса—Стокса). При постоянной брадикардии могут развиваться симптомы СН или коронарной недостаточности, прежде всего неудовлетворительная переносимость физической нагрузки вследствие неадекватного прироста ЧСС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз СССУ ставят на основании:

- данных анамнеза и наблюдения (обмороки, постоянная брадикардия);
- результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (оценка эпизодов брадикардии, наличия и продолжительности эпизодов асистолии, обусловленных СА-блокадой или остановкой синусно-предсердного узла);
- данных проб с физической нагрузкой (отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, то есть ЧСС при максимальной нагрузке не достигает 100/мин или 70% от расчетного максимума);
- результата атропинового теста (у больных СССУ после в/в введения 2 мг атропина ЧСС не превышает 80/мин);
- ЧПЭС предсердий (время восстановления функции синусно-предсердного узла, т.е. время до возобновления импульсации из синусно-предсердного узла после прекращения учащающейся электростимуляции предсердий превышает 1600 мс или время СА-проведения превышает 300 мс).

Дифференциальный диагноз

Следует проводить тщательный сбор анамнеза. Прием препаратов, угнетающих функцию синусно-предсердного узла (сердечных гликозидов, антиаритмических ЛС), должен быть исключен как возможная причина нарушений его функции. При наличии обмороков необходимо исключить другие причины потери сознания (неврологические, цереброваскулярные, метаболические, кардиообст-

руктивные, тахиаритмические, синдромы малого выброса).

Общие принципы лечения

При выраженной брадикардии, сопровождающейся соответствующей симптоматикой, и при **обмороках**, обусловленных длительной асистолией, показана **имплантация постоянного ЭКС**.

В отсутствие клинических симптомов имплантация ЭКС показана в тех случаях, когда регистрируются ЧСС меньше 40/мин или асистолия продолжительностью 3 с и более. В процессе подготовки больного к операции по потребности применяют внутривенное введение атропина или изопреналина.

При гемодинамически значимой брадикардии применяют следующие ЛС:

Атропин в/в или п/к по 0,6—2,0 мг

до 2—3 р/сут или

Изопреналин в/в 2—20 мкг/мин или

Изопреналин внутрь по 2,5—5 мг до 3—4 р/сут.

При синдроме тахикардии—брадикардии с развитием предобморочных и обморочных состояний больным имплантируют ЭКС и начинают антиаритмическую терапию.

■ См. «Отдельные наджелудочковые аритмии», «Фибрилляция предсердий».

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективного лечения служит отсутствие нарушений гемодинамики, приступов стенокардии, обмороков, головокружения в условиях нормализации ЧСС (лекарственной или с помощью ЭКС).

Пассивные (замещающие или выскальзывающие) комплексы и ритмы

Указатель описаний ЛС

Парасимпатолитики

Атропин

Симпатомиметики

Изопреналин 655

Выскальзывающие (замещающие) комплексы — один или два последовательных эктопических импульса из одного или разных источников, возникающих вследствие задержки (паузы) образования или проведения (СА-блокада, АВ-блокада) очередного электрического импульса из основного (доминирующего) водителя ритма сердца, т.е. синусно-предсердного узла. Выскальзывающие комплексы всегда вторичны и выполняют функцию замещения. Три последовательных выскальзывающих комплекса и более формируют **выскальзывающий (замещающий) ритм**.

Эпидемиология

Распространенность точно не установлена.

Этиология и патогенез

Обычно замещающие комплексы и ритмы носят компенсаторный характер, выполняя роль «запасных» ритмов при остановке синусно-предсердного узла или блокаде АВ-проведения.

В норме синусно-предсердный узел вырабатывает электрические импульсы с более высокой частотой, чем источники автоматизма в предсердиях, АВ-соединении и желудочках. В результате распространение импульсов из синусно-предсердного узла подавляет выработку импульсов в нижележащих источниках автоматизма. Если импульсация из синусно-предсердного узла прекращается или замедляется, его роль берет на себя источник автоматизма с наибольшей частотой импульсации (обычно в предсердиях или АВ-соединении, ЧСС при этом составляет 40—50/мин). При нарушении функции автоматизма в предсердиях и АВ-соединении или при АВ-блокаде включаются самые «медленные» водители ритма, расположенные в желудочках (ЧСС при этом не превышает 20—30/мин).

Клинические признаки и симптомы

☐ См. «Синусовая брадикардия», «Синдром слабости синусного узла».

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выскальзывающие сокращения диагностируют с помощью стандартной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Дифференциальный диагноз

Обычно не требуется.

Общие принципы лечения

■ См. «Синусовая брадикардия», «Синдром слабости синусного узла», «АВ-блокада».

Активные эктопические импульсы (комплексы) и ритмы. Экстрасистолия

Указатель описаний ЛС

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588
Атенолол	599
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Верапамил	619
Дизопирамид	
Дилтиазем	645
Диазем	638
Димеркапрол	
Лаппаконитина	
гидробромид	692
Лидокаин	
Метопролол	706
Метокард	704
Пиндолол	749
Прокаинамид	757
Пропафенон	759
Пропранолол	762
Тимолол	
Фенитоин	802
Хинидин	816
Карбэтоксаминодиэтиламино- пропионилфенотиазин	
Морацизин	
ЛС, влияющие на электролитный обмен	
Калия хлорид	
Магния сульфат	

Лечение НЖЭС	373
Лечение ЖЭС	374

Эктопические импульсы — электрические импульсы сердца, зона образования которых лежит вне синусно-предсердного узла.

Эктопический ритм — 3 эктопические импульса и более (электрокардиографические комплексы), следующих подряд друг за другом и исходящие из одного источника.

Экстрасистолы — преждевременные электрические импульсы (электрокардиографические комплексы).

Эпидемиология

Единичные наджелудочковые ЭС (НЖЭС) или ЖЭС когда-либо в жизни возникают у всех людей. Экстрасистолия нередко сопровождает течение различных заболеваний сердца (миокардиты, кардиомиопатии, ИБС и др.).

Классификация

В зависимости от места возникновения выделяют **НЖЭС** и **ЖЭС**.

В связи с важным значением ЖЭС для прогноза сердечно-сосудистых заболеваний выделяют степени (градации) ЖЭС. Классификация желудочковой экстрасистолы по В. Lown представлена ниже:

Градация	Характеристика ЖЭС
0	ЖЭС отсутствует
I	Мономорфные, или монотопные (менее 30/ч)
II	Мономорфные, или монотопные (более 30/ч)
III	Полиморфные, или политопные
IVa	Парные
IVb	Пробежки ЖТ (3 ЖЭС подряд и более)
V	Ранние (феномен R на T)

Этиология и патогенез

Причины экстрасистолии:

- преходящие факторы (физическая нагрузка или эмоциональный стресс, повышенное утомление, прием алкоголя, кофе, курение и др.);
- органические заболевания сердца (ИБС, ИМ, АГ, кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца);
- внесердечные заболевания/состояния (гипокалиемия, в частности при лечении диуретиками; прием лекарственных препаратов, например сердечных гликозидов, симпатомиметиков, антиаритмических ЛС, трициклических антидепрессантов; различные эндокринные заболевания, желчнокаменная болезнь).

Клинические признаки и симптомы

В большинстве случаев экстрасистолия протекает бессимптомно. Примерно 30% людей ощущают ЭС как перебои в работе сердца или «остановку сердца», 5—10% считают, что ЭС существенно ухудшает их самочувствие.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ЭС ставят на основании результатов ЭКГ. Особое значение имеет мониторирование ЭКГ по Холтеру. При этом оценивают морфологию ЭС и выделяют НЖЭС (предсердные и из АВ-соединения) и ЖЭС.

Предсердные ЭС отличаются деформированным зубцом *P*, укороченным или нормальным интервалом *P—Q*, нормальной формой и продолжительностью комплекса *QRS* (возможны аберрации).

ЭС из АВ-соединения характеризуются отрицательными зубцами *P*, которые появляются после комплекса *QRS* или накладываются на комплекс *QRS*.

При НЖЭС интервал между пред- и постэкстрасистолическим синусовым комплексом меньше, чем 2 интервала *R—R*.

В таком случае говорят о неполной компенсаторной паузе.

ЖЭС отличаются деформированным, расширенным комплексом *QRS*, резко отличающимся от комплекса *QRS* основного синусового ритма. Зубцы *P* или отсутствуют или инвертированы всегда после комплекса *QRS*. При ЖЭС интервал между пред- и постэкстрасистолическим синусовым комплексом составляет 2 интервала *R—R*. В таком случае говорят о полной компенсаторной паузе.

Дифференциальный диагноз

Иногда возникает необходимость дифференцировать ЖЭС и НЖЭС с аберрантным проведением (при этом комплекс *QRS* расширен и деформирован по типу блокады ножки пучка Гиса, чаще правой).

Лечение НЖЭС

В отсутствие клинических проявлений НЖЭС не требует лечения.

При НЖЭС, развившейся на фоне болезни сердца или внесердечного заболевания, необходима терапия основного заболевания/состояния (лечение эндокринных расстройств, коррекция нарушений электролитного баланса, лечение ИБС или миокардита, отмена ЛС, способных вызвать аритмию, отказ от алкоголя, курения, избыточного потребления кофе).

При ухудшающей самочувствие пациентов НЖЭС в отсутствие органической патологии сердца в качестве ЛС выбора назначают ББ:

Атенолол внутрь по 25—100

1—2 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**

Бисопролол внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**

Метопролол внутрь по 50—100 мг

2 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**

Пиндолол внутрь по 5—30 мг 2 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**

Пропранолол внутрь по 10–40 мг
2–4 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**
Тимолол внутрь по 10–30 мг 2 р/сут,
длительно (или до устранения причины НЖЭС).

При наличии противопоказаний к приему ББ в качестве **альтернативных ЛС** назначают **антагонисты кальция**:

Верапамил внутрь по 40–80 мг
3–4 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**
Дилтиазем внутрь по 60–180 мг
2 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС).

Реже в таких случаях назначают **антиаритмические препараты IA, IC классов** (последние из-за частых побочных эффектов):

Лаппаконитина гидробромид внутрь
25–50 мг 3–4 р/сут, длительно
(или до устранения причины НЖЭС) **или**
Дизопирамид внутрь по 100–300 мг
3–4 р/сут, длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**
Прокаиnamид внутрь по 250–500 мг
3–4 р/сут (до общей дозы
50 мг/кг/сут), длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**
Хинидина глюконат внутрь
по 324–648 мг 3 р/сут, длительно
(или до устранения причины НЖЭС) **или**
Хинидина сульфат внутрь по
200–300 мг 3–4 р/сут, длительно
(или до устранения причины НЖЭС) **или**
Этацизин внутрь 50 мг 3–4 р/сут,
длительно (или до устранения причины НЖЭС) **или**
Этмозин внутрь 200 мг 3–4 р/сут,
длительно (или до устранения причины НЖЭС).

Если НЖЭС вызывает пароксизмы ФП или НЖТ, то назначают **антиаритмические препараты IA или IC класса**, иногда вместе с ЛС, замедляющими проведение по АВ-узлу ББ).

Препараты IA и IC классов не должны использоваться при НЖЭС, как и при других формах аритмий сердца, у боль-

ных, перенесших ИМ, а также при других видах органического поражения мышцы сердца из-за высокого риска проаритмического действия и связанного с ним ухудшения прогноза жизни.

Лечение ЖЭС

В отсутствие клинических проявлений ЖЭС антиаритмические ЛС не требуются. Целесообразен отказ от алкоголя, курения, избыточного потребления кофе.

При ухудшающей самочувствие пациентов ЖЭС в отсутствие органической патологии сердца назначают **антиаритмические ЛС IA и IC классов** (с осторожностью, под контролем ЭКГ из-за частого развития побочных эффектов):

Лаппаконитина гидробромид внутрь по
25–50 мг 3–4 р/сут, длительно **или**
Дизопирамид внутрь по 100–300 мг
3–4 р/сут, длительно **или**
Прокаиnamид внутрь по 250–500 мг
3–4 р/сут (до общей дозы
50 мг/кг/сут), длительно **или**
Пропафенон внутрь по 150–300 мг
3 р/сут, длительно **или**
Хинидина глюконат внутрь
по 324–648 мг 3 р/сут,
длительно **или**
Хинидина сульфат внутрь
по 200–300 мг 3–4 р/сут,
длительно **или**
Этацизин внутрь по 50 мг 3–4 р/сут,
длительно **или**
Этмозин внутрь по 200 мг 3–4 р/сут,
длительно.

Антиаритмические ЛС IA и IC классов ухудшают прогноз жизни у больных с органическим поражением миокарда (ИМ, кардиомиопатии и др.), поэтому их не назначают для лечения ЖЭС у пациентов этих категорий.

У больных с заболеваниями сердца необходимы лечение основного заболевания, коррекция гипокалиемии и гипомagneмиемии, гликозидной интоксикации, назначение ББ, которые могут не уменьшать число ЖЭС, но снижать риск возникновения ЖТ и ФЖ при нарушенной систолической функции сердца.

■ Дозы см. в гл. 29. «Сердечная недостаточность».

При ЖЭС вследствие гипокалиемии:

Калия хлорид в/в до 4—5 мэкв/кг/сут до достижения верхней границы нормы сывороточного калия.

Кратность введения и продолжительность лечения определяют по уровню калия в крови.

При ЖЭС вследствие гипомagneмии:

Магния сульфат в/в по 1000 мг 4 р/сут (дозу рассчитывают по магнию) до достижения верхней границы нормы сывороточного магния.

При тяжелой гипомagneмии суточная доза может достигать 8—12 г/сут (дозу рассчитывают по магнию).

При ЖЭС вследствие гликозидной интоксикации:

Димеркапрол в/в по 5 мг/кг 3—4 р/сут в 1-е сутки, 2 р/сут во 2-е сутки, затем 1 р/сут до устранения симптомов интоксикации

+

Калия хлорид в/в до 4—5 мэкв/кг/сут до достижения верхней границы нормы сывороточного калия.

Кратность введения и продолжительность лечения определяют по уровню калия в крови.

При ЖЭС высоких градаций дополнительно назначают:

Лидокаин в/в 1 мг/кг, затем по 0,5 мг/кг каждые 3—5 мин до получения эффекта или до общей дозы 3 мг/кг, после чего начинают непрерывную инфузию со скоростью 2—4 мг/мин (20—50 мкг/кг/мин) **или**

Фенитоин в/в 250 мг в течение 10 мин, затем по 100 мг каждые 5 мин (при необходимости до общей дозы 1000 мг).

Только амиодарон одновременно подавляет ЖЭС и улучшает прогноз жизни у больных, перенесших ИМ и страдающих другими органическими поражениями сердечной мышцы.

При ЖЭС высоких градаций (III—V градация по B. Lown) у больных с органическим заболеванием сердца:

Амиодарон внутрь по 200 мг

3 р/сут (1-я неделя);

200 мг 2 р/сут (2-я неделя).

Лечение проводят под контролем ЭКГ (1 раз в 2—3 сут). После достижения насыщения амиодароном (увеличение продолжительности интервала Q—T, расширение и уплощение зубца T, особенно в отведениях V₅ и V₆) назначают препарат в поддерживающей дозе:

Амиодарон внутрь 200 мг

1 р/сут, длительно

(обычно с 3-й недели).

Поддерживающую дозу определяют индивидуально. Лечение проводят под контролем ЭКГ (1 раз в 4—6 нед). При увеличении продолжительности интервала Q—T более чем на 25% от исходной или до 500 мс требуется временная отмена препарата и в дальнейшем применение его в уменьшенной дозе (100 мг 1 р/сут).

Оценка эффективности лечения

При НЖЭС и ЖЭС у здоровых лиц эффективность лечения определяется улучшением качества жизни пациентов.

Эффективность действия антиаритмических ЛС у больных с ЖЭС оценивают по критериям B. Lown и соавт. Антиаритмический препарат считают эффективным, если под действием лечения произошло (по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру):

- уменьшение общего количества ЖЭС, зарегистрированных за сутки, более чем на 50%;
- уменьшение количества парных ЖЭС не менее чем на 90%;
- полное устранение групповой ЖЭС (3 следующих подряд эктопических сокращения и более) и «пробежек» ЖТ.

ЛС IA и IC классов не должны использоваться при лечении ЖЭС больных, перенесших ИМ, и при других видах органического поражения мышцы сердца из-за высокого риска аритмогенного действия и связанного с этим ухудшения прогноза жизни.

Автоматическая предсердная тахикардия

Указатель описаний ЛС

Амиодарон	588
Верапамил	619
Метопролол	706
Метокард	704
Эсмолол	846

Эпидемиология

Составляет около 5% всех НЖТ, у взрослых встречается редко.

Этиология и патогенез

В основе этой формы НЖТ лежит патологическая автоматическая импульсация, источник которой располагается в предсердиях.

Особые формы автоматической предсердной тахикардии:

- **политопная (полиморфная) предсердная тахикардия** (не менее 3 различных конфигураций зубца Р) может наблюдаться при тяжелых заболеваниях легких, нередко провоцируется введением производных метилксантинов (аминофиллин) или адреналина. При ней одновременно возникают несколько эктопических источников автоматизма, причем большинство импульсов проводятся к желудочкам;
- **предсердная тахикардия с АВ-блокадой** (I—II степени), чаще всего возникающая при гликозидной интоксикации, особенно в сочетании с гипокалиемией.

Клинические признаки и симптомы

В отсутствие заболеваний сердца жалобы могут отсутствовать. Возможны жалобы на чувство учащенного и усиленного сердцебиения, слабость, одышку при нагрузке и в покое, атипичную боль в груди. У пациентов с ИБС высокая ЧСС может провоцировать развитие приступа стенокардии. При органическом поражении миокарда возможны артериальная гипотония, утяжеление СН (вплоть до отека легких и аритмического шока). Реже наблюдаются головокружение, потеря сознания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят при выявлении на ЭКГ тахикардии с нормальными (узкими) комплексами QRS, которым предшествуют зубцы Р несинусового происхождения. ЧСС составляет 150—200/мин.

Дифференциальный диагноз

Автоматическую предсердную тахикардию необходимо дифференцировать от **синусовой тахикардии** (по морфологии зубца *P*), **ТП с постоянным коэффициентом проведения** через АВ-узел (выявление характерных волн трепетания), **тахиформы ФП** (нерегулярность желудочковых комплексов, отсутствие зубцов *P*), **реципрокной АВ-узловой тахикардии** (зубец *P* не определяется или выявляется в конце комплекса *QRS*), **реципрокной тахикардии с участием дополнительных путей проведения** (при ортодромной тахикардии зубец *P* определяется после комплекса *QRS*).

Общие принципы лечения

В случае острых нарушений гемодинамики необходима неотложная электрическая кардиоверсия. Однако при политопной предсердной тахикардии кардиоверсия может быть неэффективна.

В отсутствие нарушений гемодинамики с учетом частой связи пароксизмов тахикардии с фоновыми заболеваниями/состояниями, ее симптоматического характера целесообразно направить лечение на причины аритмии. Возможны применение **ББ**, прежде всего пропранолола, эс-

молола, а также радикальная радиочастотная катетерная деструкция эктопического очага.

При автоматической предсердной тахикардии:

*Эсмолол в/в 500 мкг/кг/мин
в течение 4 мин, затем
50—300 мкг/кг/мин (скорость
введения зависит от ЧСС)
до купирования тахикардии.*

При политопной предсердной тахикардии проводят лечение основного заболевания. Однако иногда не удается достичь снижения ЧСС. В этих случаях возможно использование метопролола, верапамила или амиодарона (точных данных об их эффективности нет):

*Амиодарон внутрь по 200—400 мг
1—2 р/сут (под контролем ЭКГ)
до устранения тахикардии
или
Верапамил внутрь по 40—80 мг
3—4 р/сут до устранения
тахикардии **или**
Метопролол внутрь по 50—100 мг
2 р/сут до устранения
тахикардии.*

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит устранение тахикардии.

Реципрокная АВ-узловая тахикардия

Указатель описаний ЛС

Производные аденозина

Аденозина фосфат

Антиаритмические ЛС

Атенолол 599

Бисопролол 612

Бисогамма 612

Конкор 686

Верапамил 619

Дилтиазем 645

Диазем 638

Дизопирамид

Лапаконитина

гидробромид 692

Метопролол 706

Метокард 704

Пиндолол 749

Прокаинамид 757

Пропранолол 762

Тимолол

Хинидин 816

Эпидемиология

Наиболее часто встречающаяся (около 60% случаев) пароксизмальная НЖТ.

Этиология и патогенез

В $2/3$ случаев развивается у здоровых лиц. Возможно возникновение у пациентов с пролабированием митрального клапана, а также при других заболеваниях сердца.

Тахикардия возникает на основе врожденной аномалии проводящей системы сердца — продольной диссоциации АВ-узла (наличие в АВ-узле двух путей проведения — α и β — отличающихся друг от друга скоростью проведения электрических импульсов и длительностью рефрактерных периодов). Это создает условия для возникновения в АВ-узле феномена повторного входа волны возбуждения (*re-entry*) как механизма тахикардии.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее распространены жалобы на чувство учащенного и усиленного сердцебиения, возможны слабость, одышка при нагрузке и в покое, атипичная боль в груди, головокружение, обмороки. У пациентов с заболеванием сердца высокая ЧСС во время приступа может усугублять течение заболевания: провоцировать стенокардию, артериальную гипотонию, возникновение или утяжеление симптомов СН (вплоть до отека легких и аритмического шока).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

На ЭКГ выявляют тахикардию с узкими комплексами QRS при частоте 180—220/мин и более. Зубцы P не идентифицируются. В момент развития приступа регистрируется резкое (в 2—3 раза) удлинение интервала P—Q (феномен «скачка»).

Дифференциальный диагноз

■ См. «Дифференциальная диагностика автоматической предсердной тахикардии».

Общие принципы лечения

В случае острых нарушений гемодинамики необходима неотложная электрическая кардиоверсия.

В отсутствие нарушений гемодинамики принимают меры, направленные на восстановление синусового ритма. Синусовый ритм может быть восстановлен с помощью «вагусных» проб: проба Вальсальвы, проба Ашнера, массаж области каротидного синуса (слева или справа) в течение 5 с (только после аускультации пульса над сонной артерией для исключения выраженного стеноза артерии), умывание холодной водой. Больному можно также предложить быстро выпить стакан холодной минеральной воды. При неэффективности указанных мер показано внутривенное введение аденозина фосфата, верапамила или дигоксина.

Купирование пароксизма реципрокной тахикардии:

Аденозина фосфат в/в
быстро 3–6 мг, в отсутствие
эффекта через 3 мин — 6–12 мг
или

Верапамил в/в 5–10 мг медленно (в течение 10 мин) **или**

Дигоксин в/в 0,5 мг медленно
(в течение 10 мин).

В отсутствие эффекта:

Прокаинамид в/в медленно
500–1000 мг однократно **или**

Пропафенон в/в медленно
500–1000 мкг/кг однократно.

Пароксизм может быть купирован с помощью ЧПЭС.

Предупреждение пароксизмов реципрокной тахикардии.

- При редких пароксизмах, протекающих без нарушений гемодинамики, можно ограничиться только средствами купирования.
- При частых пароксизмах, сопровождающихся расстройствами гемодинамики, целесообразна радиочастотная катетерная деструкция. Эффективен постоянный прием препаратов, угнетаю-

щих проведение в АВ-узле, таких как **верапамил, дилтиазем:**

Верапамил внутрь по 40–80 мг
3–4 р/сут (до 400 мг/сут),
длительно **или**

Дилтиазем внутрь по 60–180 мг
2 р/сут, длительно.

ББ:

Атенолол внутрь по 25–100 мг
1–2 р/сут, длительно **или**

Бисопролол внутрь по 2,5–10 мг
1 р/сут, длительно **или**

Метопролол внутрь по 50–100 мг
2 р/сут, длительно **или**

Пиндолол внутрь по 5–30 мг
2 р/сут, длительно **или**

Пропранолол внутрь по 10–40 мг
2–4 р/сут, длительно **или**

Тимолол внутрь по 10–30 мг
2 р/сут, длительно.

Для этой же цели применяют **антиаритмические ЛС IC класса:**

Лаптаконитина гидробромид
внутри по 25–50 мг 3–4 р/сут,
длительно **или**

Этализин внутрь по 50 мг
3–4 р/сут, длительно **или**

Этмозин внутрь по 200 мг
3–4 р/сут, длительно.

При неэффективности указанных ЛС к ним добавляют **антиаритмические ЛС IA класса**, однако их использование менее эффективно:

Дизопирамид внутрь по 100–300 мг
3–4 р/сут, длительно **или**

Прокаинамид внутрь по 250–500 мг
3–4 р/сут (до общей дозы
50 мг/кг/сут), длительно **или**

Хинидина глюконат внутрь
по 324–648 мг 3 р/сут,
длительно **или**

Хинидина сульфат внутрь по
200–300 мг 3–4 р/сут, длительно.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит устранение тахикардии и профилактика рецидивов.

Трепетание предсердий

Указатель описаний ЛС

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Верапамил	619
Дизопирамид	
Дилтиазем	645
Диазем	638
Лаптаконитина гидробромид	692
Метопролол	706
Метокард	704
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид	
Пиндолол	749
Прокаинамид	757
Пропафенон	759
Пропранолол	762
Соталол	
СотаГЕКСАЛ	777
Тимолол	
Хинидин	816
Карбэтоксиаминодиэтиламинопропионилфенотиазин	
Морацизин	
Сердечные гликозиды	
Дигоксин	642

Эпидемиология

Точная распространенность ТП неизвестна. Данное состояние встречается при различных заболеваниях сердца. Может служить переходным этапом при восстановлении синусового ритма у больных с ФП.

Этиология и патогенез

ТП может выявляться у лиц, не имеющих признаков заболевания сердечно-сосудистой системы, а также при пороках сердца, ИБС и ИМ, АГ, СН, кардиомиопатиях, миокардитах, после операций на сердце, синдромах преждевременного возбуждения желудочков.

Кроме того, ТП может возникать при других видах патологии, в том числе при эмболии легочной артерии, гипертиреозе, травме сердца, алкогольной или лекарственной интоксикации.

В основе ТП лежит механизм повторного входа волны возбуждения внутри предсердий по анатомически определенному пути (*re-entry*).

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления варьируют от ощущения сердцебиения до развития коллапса, обморока, отека легких и аритмического шока.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят при выявлении на ЭКГ характерных волн трепетания (без изоэлектрической линии хотя бы в одном отведении ЭКГ), напоминающих зубья пилы. Частота волн трепетания превышает 250/мин. Обычно к желудочкам проводится только каждая вторая, третья (и т.д.) волна (коэффициент проведения 2:1, 3:1 и более). Частота желудочковых комплексов соответствует кратности проведения. При постоянном коэффициенте проведения частота желудочковых комплексов не изменяется (правильная форма трепетания предсердий), при переменном коэффициенте — варьирует, напоминая картину при ФП.

Массаж каротидного синуса приводит к временному угнетению АВ-проведения. На этом фоне становятся более различимы пилообразные волны трепетания.

Дифференциальный диагноз

■ См. «Дифференциальная диагностика автоматической предсердной тахикардии».

Общие принципы лечения

При остром нарушении гемодинамики показана неотложная электрическая кардиоверсия.

В случае стабильной гемодинамики можно прибегнуть к сверхчастой стимуляции предсердий с помощью пищевого электрода. Она имеет особенно важное значение у больных, которым противопоказана электрическая кардиоверсия (например, при гликозидной интоксикации и др.).

Медикаментозное лечение включает в себя применение ЛС, угнетающих АВ-проводение, — для снижения частоты ритма желудочков:

Верапамил в/в медленно 2,5—5,0 мг в течение 10 мин **или**
 Пропранолол в/в медленно по 1 мг каждые 5—10 мин до общей дозы 0,15 мг/кг **или**
 Бисопролол внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут, длительно **или**
 Верапамил внутрь по 40—80 мг 3—4 р/сут (до 400 мг/сут), длительно **или**
 Дигоксин внутрь 0,125 мг 2—3 р/сут, длительно **или**
 Дилтиазем внутрь по 60—180 мг 2 р/сут, длительно **или**
 Метопролол внутрь по 50—100 мг 2 р/сут, длительно **или**
 Пиндолол внутрь по 5—30 мг 2 р/сут, длительно **или**
 Пропранолол внутрь по 10—40 мг 2—4 р/сут, длительно **или**
 Тимолол внутрь по 10—30 мг 2 р/сут, длительно.

Кроме того, назначают антиаритмические ЛС IA, IC и III классов.

Новые возможности не только купирования пароксизмов, но и лечения хронической формы ТП открылись в связи с внедрением в клиническую практику

нового отечественного антиаритмического ЛС III класса **нибентана** (лекарственная кардиоверсия). Его эффективность (80—90%) у больных этой категории сопоставима с эффективностью электрической кардиоверсии:

Нибентан в/в медленно 0,125 мг/кг массы тела в течение 5—10 мин (только в условиях палат и отделений интенсивной терапии).

Для профилактики рецидивов ТП используют антиаритмические ЛС IA, IC и III классов:

Лаптаконитина гидробромид внутрь по 25—50 мг 3—4 р/сут, длительно **или**
 Дизопирамид внутрь по 100—300 мг 3—4 р/сут, длительно **или**
 Прокаинамид внутрь по 250—500 мг 3—4 р/сут (до общей дозы 50 мг/кг/сут), длительно **или**
 Пропафенон внутрь по 150—300 мг 3 р/сут, длительно **или**
 Хинидина глюконат внутрь по 324—648 мг 3 р/сут, длительно **или**
 Хинидина сульфат внутрь по 200—300 мг 3—4 р/сут, длительно **или**
 Этагизин внутрь по 50 мг 3—4 р/сут, длительно **или**
 Этмозин внутрь по 200 мг 3—4 р/сут, длительно.

Для этой же цели эффективно комбинированное применение антиаритмических ЛС I класса и ББ:

Соталол внутрь по 80—160 мг 2 р/сут, длительно

+

Амиодарон внутрь 200—400 мг 1 р/сут, длительно.

При ТП I типа может быть эффективна радикальная радиочастотная катетерная деструкция. Применяется также деструкция АВ-соединения с имплантацией постоянного желудочкового частотно-адаптивного стимулятора.

При пароксизмах ТП длительно более 48 ч необходимо проводить профилактику системных тромбоэмболий с применением антикоагулянтов или ацетилсалициловой кислоты.

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

■ См. «Фибрилляция предсердий».

Риск развития тромбоэмболических осложнений при трепетании предсердий ниже, чем при ФП.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения служит устранение ТП и предупреждение рецидивов.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588
Атенолол	599
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Верапамил	619
Дизопирамид	
Дилтиазем	645
Диазем	638
Лаптаконитина гидробромид	692
Метопролол	706
Метокард	704
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид	
Пиндолол	749
Прокаинамид	757
Пропафенон	759
Пропранолол	762
Соталол	
СотаГЕКСАЛ	777
Тимолол	
Хинидин	816
Карбэтоксиаминодиэтиламинопропионилфенотиазин	
Морацизин	

Антикоагулянты

Аценокумарол	606
Варфарин	
Варфарин Никомед	617
Гепарин натрий	626
Фенилин	

Сердечные гликозиды

Дигоксин	642

Общие принципы лечения	384
Контроль частоты ритма желудочков	385
Восстановление синусового ритма (кардиоверсия)	385
Профилактика рецидивов (пароксизмов ФП или постоянной формы ФП после кардиоверсии)	386
Профилактика системных тромбоэмболий у больных с ФП	386
Профилактика системных тромбоэмболий после нормализации ритма сердца (нормализационные эмболии) с помощью кардиоверсии (электрической или лекарственной)	387

Эпидемиология

Самая частая форма НЖТ. Встречается у 0,5% взрослого населения, у 3% лиц старше 60 лет и у 15% лиц старше 70 лет.

Классификация

Выделяют пароксизмальную и постоянную формы ФП. Пароксизмальная ФП делится на:

- **собственно пароксизмальную** — длительность пароксизмов ФП не превышает 48 ч, происходит самостоятельное восстановление синусового ритма;
- **устойчивую пароксизмальную (персистирующую)** — длительность пароксизмов составляет от 48 ч до 7 сут; в отсутствие лечения самостоятельное восстановление синусового ритма обычно не происходит.

Пароксизмальная ФП в $1/3$ случаев переходит в постоянную форму.

Этиология и патогенез

- Первичная или идиопатическая ФП (в 15—30% случаев в отсутствие сердечно-сосудистой или иной патологии как причины ФП).
- ФП при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: пороках сердца, прежде всего митрального клапана, АГ, ИБС и ИМ, СН, кардиомиопатиях, миокардитах, после операций на сердце. Может сочетаться с СССУ и синдромами преждевременного возбуждения желудочков.

- ФП при внесердечных заболеваниях: острой и хронической бронхолегочной патологии, эмболии легочной артерии, гипертиреозе, феохромоцитоме, травме сердца, алкогольной интоксикации, токсическом действии лекарственных препаратов.

В основе ФП лежит механизм циркуляции волны возбуждения внутри предсердий по механизму повторного входа (*re-entry*) по анатомически неопределенному случайному пути. Частота беспорядочной электрической импульсации предсердий может превышать 350—600/мин. В этих условиях гемодинамически значимое сокращение предсердий отсутствует. Исчезновение предсердного вклада в наполнение желудочков приводит к снижению минутного объема сердца на 20%. Из-за отсутствия механических систол предсердий возникает внутрипредсердный стаз крови, предрасполагающий к тромбозу, прежде всего ушек предсердий, что создает риск развития системных тромбоэмболий.

Несмотря на высокую частоту ФП, частота желудочковых комплексов обычно не превышает 150/мин. Это обусловлено блокадой большинства предсердных импульсов в АВ-узле.

Клинические признаки и симптомы

В значительной части случаев клинические проявления ФП могут отсутствовать (в большей степени это характерно для пожилых пациентов с нормосистолической или брадисистолической формой ФП).

Чаще всего клинические проявления отмечают при **пароксизмальной форме ФП**. Они включают в себя ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца. Пароксизмы ФП могут сопровождаться чувством страха, ознобом, дрожью, полиурией. При высокой ЧСС могут появляться одышка, развиваться явления острой левожелудочковой недостаточности, особенно у больных с тяжелым органическим поражением сердца и сниженной сократимостью миокарда. Головокружение и

обмороки возможны как при высокой частоте ритма сердца, так и при брадиформе ФП с возникновением продолжительных пауз между систолами желудочков.

При **постоянной форме ФП** высокая частота желудочковых сокращений способствует развитию и прогрессированию симптомов хронической СН (одышка при нагрузке и в покое, периферические отеки, набухание шейных вен и т.д.), а также развитию вторичной дилатации полостей сердца (тахикардиомиопатии).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании данных физического обследования и ЭКГ.

Основным клиническим признаком ФП служат абсолютная **нерегулярность сердечных сокращений** и наличие **дефицита пульса** при сравнении ЧСС во время аускультации и при подсчете пульса на лучевой артерии.

На ЭКГ интервалы между комплексами QRS варьируют. Их частота может колебаться от 40—50 до 150/мин. Зубцы P отсутствуют. В некоторых отведениях можно увидеть волны мерцания (мелкие, неодинаковые по величине отклонения от изолинии, лучше всего выявляемые в отведении V₁).

Для выявления ФП требуется проведение дополнительных исследований, направленных на поиск перечисленных выше основных причин ее возникновения.

Дифференциальный диагноз

■ См. «Дифференциальная диагностика автоматической предсердной тахикардии».

Общие принципы лечения

По возможности проводят коррекцию состояния, явившегося причиной ФП. Воздействие на собственно аритмию предлагает выбор одной из двух тактик:

- контроль частоты ритма желудочков на фоне ФП (т.е. отказ от проведения противоаритмического лечения);
- проведение противоаритмического лечения (купирование ФП и профилактики ее рецидивов).

Кроме того, по показаниям должна проводиться профилактика системных тромбоэмболий.

Контроль частоты ритма желудочков

В этих целях используются ЛС, угнетающие проведение в АВ-узле — дигоксин, ББ, антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил). Выбор между ними должен проводиться с учетом особенностей действия.

Дигоксин обеспечивает урежающий эффект благодаря холиномиметическому действию и поэтому способен регулировать ЧСС только в состоянии покоя. В силу этого применение дигоксина может быть достаточным только у пожилых, малоактивных, соматически тяжело больных.

*Дигоксин внутрь или в/в
0,25–0,5 мг однократно, затем
по 0,25 мг каждые 6 ч до общей дозы
1,0–1,5 мг.*

Затем переходят на поддерживающую дозу:

*Дигоксин внутрь 0,125–0,375 мг
1 р/сут, длительно, под контролем
ЭКГ.*

ББ позволяют контролировать ЧСС как в состоянии покоя, так и при физической активности:

*Атенолол внутрь по 25–100 мг
1–2 р/сут, длительно **или**
Бисопролол внутрь 2,5–10 мг
1 р/сут, длительно **или**
Метопролол внутрь по 50–100 мг
2 р/сут, длительно **или**
Пиндолол внутрь по 5–30 мг
2 р/сут, длительно **или**
Пропранолол внутрь по 10–40 мг
2–4 р/сут, длительно **или**
Тимолол внутрь по 10–30 мг
2 р/сут длительно.*

Высокоэффективно комбинированное использование ББ с дигоксином.

Антагонисты кальция занимают промежуточное положение между этими ЛС:

*Верапамил в/в медленно 2,5–10,0 мг
в течение 10 мин однократно
(при необходимости в быстром
снижении ЧСС) **или***

*Верапамил внутрь по 40–80 мг
3–4 р/сут, длительно **или***

*Дилтиазем внутрь по 60–180 мг
2 р/сут, длительно.*

При назначении и подборе доз верапамила и дилтиазема необходим учет их выраженного отрицательного инотропного действия, что особенно важно для пациентов с исходно сниженной сократимостью миокарда. Следует помнить, что **при ФП у больных с синдромом WPW верапамил и дигоксин противопоказаны**, так как могут улучшать проведение импульсов от предсердий к желудочкам и таким образом вызывать увеличение частоты желудочковых сокращений вплоть до развития ЖТ и ФЖ.

Восстановление синусового ритма (кардиоверсия)

Наиболее эффективными средствами лекарственной кардиоверсии являются **антиаритмические ЛС I (исключая IB) и III классов**. Эффективность большинства из них решающим образом зависит от длительности эпизода непрерывной ФП. При продолжительности пароксизма ФП менее 48 ч эффективность варьирует от 70 до 90% и не превышает 30%, если пароксизм продолжается более 48 ч. Если ФП не прерывается в течение более 7 сут (переход в постоянную форму ФП), эффективность начинает стремиться к 0 пропорционально увеличению срока.

При пароксизмах ФП:

*Амиодарон в/в 5 мг/кг однократно
медленно, под контролем ЭКГ
или*

*Прокаинамид в/в 500–1000 мг однократно медленно, под контролем
ЭКГ **или***

Пропафенон в/в 500—1000 мкг/кг однократно медленно, под контролем ЭКГ **или**

Соталол в/в 20 мг медленно, под контролем ЭКГ (через 20 мин можно повторить введение ЛС в той же дозе) **или**

Хинидина сульфат внутрь по 200 мг через каждые 2—3 ч до суммарной дозы 1000 мг или до купирования пароксизма.

Исключение составляет **нибентан**, эффективность которого не только при пароксизмальной, но и при постоянной форме ФП сопоставима с эффективностью электрической кардиоверсии.

Нибентан в/в 0,125 мг/кг медленно, под контролем ЭКГ (только в условиях палат и отделений интенсивной терапии); в отсутствие эффекта через 15 мин возможно повторное введение препарата в той же дозе. Введение препарата прекращают при восстановлении синусового ритма либо увеличении интервала Q—T до 0,5 с и более.

При нарастании явлений острой СН на фоне пароксизма ФП, неэффективности или невозможности проведения лекарственной кардиоверсии проводят экстренную электрическую кардиоверсию.

При постоянной (более 7 сут) ФП:

Нибентан в/в 0,125 мг/кг медленно, под контролем ЭКГ (только в условиях палат и отделений интенсивной терапии); в отсутствие эффекта через 15 мин возможно повторное введение препарата в той же дозе. Введение препарата прекращают при восстановлении синусового ритма либо увеличении интервала Q—T до 0,5 с и более.

Альтернативным методом устранения постоянной формы ФП является плановая электрическая кардиоверсия. Эффективность последней сопоставима с эффективностью нибентана.

Профилактика рецидивов (пароксизмов ФП или постоянной формы ФП после кардиоверсии)

Для этой цели применяют **антиаритмические ЛС I класса:**

Лаптаконитина гидробромид внутрь по 25—50 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно **или**

Дизопирамид внутрь по 100—300 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно **или**

Прокаиnamид внутрь по 500 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно **или**

Пропафенон внутрь по 150—300 мг 3 р/сут постоянно, длительно **или**

Хинидина глюконат внутрь по 324—648 мг 2—3 р/сут постоянно, длительно **или**

Хинидина сульфат внутрь по 200—300 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно **или**

Этацизин внутрь по 50 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно **или**

Этмозин внутрь по 200 мг 3—4 р/сут постоянно, длительно

или антиаритмические ЛС III класса:

Амиодарон внутрь 600 мг 1 р/сут — в 1-ю неделю, 400 мг 1 р/сут — во 2-ю неделю, 200 мг 1 р/сут — с 3-й недели, постоянно, длительно **или**

Соталол внутрь 80—160 мг 2 р/сут постоянно, длительно.

Эффективно комбинированное применение антиаритмических ЛС I класса и ББ.

Профилактика системных тромбоэмболий у больных с ФП

К факторам, повышающим риск развития эндокардиального тромбоза и системных тромбоэмболий у больных с ФП, относятся следующие:

- рецидивирующие затяжные (более 48 ч) пароксизмы ФП и постоянная форма ФП;
- возраст старше 65 лет;
- ишемический инсульт и/или другие тромбоэмболии в анамнезе;
- АГ;
- ИМ в анамнезе;
- сахарный диабет;
- кардиомегалия, сниженная фракция выброса левого желудочка, застойная СН;
- дилатация левого предсердия (более 50 мм по данным ЭхоКГ), тромбоз ушка левого предсердия или феномен спонтанного эхоконтрастирования в полости левого предсердия (по данным ЧПЭ-хоКГ).

Рекомендации по профилактике системных тромбоэмболий у больных с ФП.

- Антикоагулянты показаны пациентам старше 65 лет с затяжными (более 48 ч) пароксизмами или постоянной формой ФП, а также лицам более молодого возраста, имеющим другие факторы риска развития тромбоэмболий (см. выше).
- Антикоагулянты показаны всем больным с постоянной ФП, которым планируется проведение лекарственной или электрической кардиоверсии (см. дополнительно ниже).
- Антикоагулянты (пероральные ЛС) должны применяться только под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Рекомендуемый уровень МНО:

- в отсутствие ревматического поражения сердца 2,0—3,0;
- при наличии ревматического поражения сердца 3,0—4,0.

- Ацетилсалициловую кислоту можно применять у лиц моложе 65 лет, не имеющих других факторов риска развития тромбоэмболии (см. выше), а также при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов.

Варфарин внутрь 5—10 мг/сут в 1—2 приема 2—4 дня под ежедневным контролем МНО. При достижении требуемого уровня МНО переходят на длительный прием поддерживающей дозы ЛС, которая

*обычно составляет 2—10 мг/сут и определяется индивидуально по величине МНО. При стабилизации МНО на отработанной дозе контроль свертываемости проводят еженедельно, затем 1 раз в месяц **или***

*Аценокумарол внутрь 8—12 мг/сут в первые сутки с последующим переходом на поддерживающую дозу 4—8 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или***

*Фенилин внутрь 90—120 мг/сут в 1-й день, 90—150 мг/сут во 2-й день под ежедневным контролем МНО, с последующим переходом на длительный прием поддерживающей дозы 30—90 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или***

Ацетилсалициловая кислота внутрь 300 мг/сут, после еды, длительно.

Профилактика системных тромбоэмболий после нормализации ритма сердца (нормализационные эмболии) с помощью кардиоверсии (электрической или лекарственной)

Риск развития системных эмболий особенно высок у больных с затяжными (более 48 ч) эпизодами ФП или с постоянной формой ФП, которым проводится плановая кардиоверсия (электрическая или лекарственная). Этот показатель может превышать 5% в отсутствие антикоагулянтной подготовки и сохраняться на протяжении 1 мес после восстановления синусового ритма. Причиной тому служит феномен «оглушенных предсердий», которые, несмотря на восстановленную нормальную электрическую активность, практически не сокращаются и длительное время не восстанавливают свою насосную функцию. В результате могут развиваться тромбоз ушек предсердий и эмболия. Считается, что причиной этого

явления служит длительная ФП и, возможно, электротравма при электрической кардиоверсии.

В связи с этим **антикоагулянты** должны применяться в течение не менее 3 нед до кардиоверсии и не менее 4 нед после нее:

Варфарин внутрь 5—10 мг/сут в 1—2 приема 2—4 дня под ежедневным контролем МНО. При достижении требуемого уровня МНО переходят на длительный прием поддерживающей дозы ЛС, которая обычно составляет 2—10 мг/сут и определяется индивидуально по величине МНО. При стабилизации МНО на отработанной дозе контроль свертываемости проводят еженедельно, затем 1 раз в месяц **или**

Аценокумарол внутрь 8—12 мг/сут в первые сутки с последующим переходом на поддерживающую дозу 4—8 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или**

Фенилин внутрь 90—120 мг/сут в 1-й день, 90—150 мг/сут во 2-й день под ежедневным контролем МНО, с последующим переходом на длительный прием поддерживающей дозы 30—90 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или**

Ацетилсалициловая кислота внутрь 300 мг/сут, после еды, длительно.

Длительность применения антикоагулянтов перед кардиоверсией может быть сокращена у значительной части больных на основании данных ЧПЭхоКГ, позволяющей исключить или подтвердить наличие тромбоза ушек предсердий.

В отсутствие тромбоза ушек предсердий по данным ЧПЭхоКГ:

Варфарин внутрь 5—10 мг/сут в 1—2 приема 2—4 дня под ежедневным контролем МНО. При достижении требуемого уровня МНО переходят на длительный прием поддерживающей дозы ЛС, которая обычно составляет

2—10 мг/сут и определяется индивидуально по величине МНО. При стабилизации МНО на отработанной дозе контроль свертываемости проводят еженедельно, затем 1 раз в месяц **или**

Аценокумарол внутрь 8—12 мг/сут в первые сутки с последующим переходом на поддерживающую дозу 4—8 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или**

Фенилин внутрь 90—120 мг/сут в 1-й день, 90—150 мг/сут во 2-й день под ежедневным контролем МНО, с последующим переходом на длительный прием поддерживающей дозы 30—90 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин) **или**

Ацетилсалициловая кислота внутрь 300 мг/сут, после еды, длительно.

Кардиоверсию можно проводить через 3—5 дней после достижения стабильного уровня МНО от 2,0 до 3,0.

Гепарин в/в в дозе, обеспечивающей сдвиг активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5—2 раза относительно контрольных значений.

После кардиоверсии все больные должны получать антикоагулянтную терапию в отработанных дозах на протяжении не менее 4 нед.

При наличии тромбоза ушек предсердий по данным ЧПЭхоКГ:

Варфарин внутрь 5—10 мг/сут в 1—2 приема 2—4 дня под ежедневным контролем МНО. При достижении требуемого уровня МНО переходят на длительный прием поддерживающей дозы ЛС, которая обычно составляет 2—10 мг/сут и определяется индивидуально по величине МНО. При стабилизации МНО на отработанной дозе контроль свертываемости проводят еженедельно, затем 1 раз в месяц **или**

Аценокумарол внутрь 8—12 мг/сут в первые сутки с последующим

переходом на поддерживающую дозу 4—8 мг/сут в зависимости от уровня МНО (см. варфарин)

или

Фенилин внутрь 90—120 мг/сут

в 1-й день, 90—150 мг/сут

во 2-й день под ежедневным

контролем МНО, с последующим

переходом на длительный прием

поддерживающей дозы

30—90 мг/сут в зависимости

от уровня МНО (см. варфарин)

или

Ацетилсалициловая кислота

внутри 300 мг/сут, после еды,

длительно.

Решение о возможности проведения кардиоверсии принимают только после проведения антикоагулянтной терапии на протяжении не менее 6 нед с обязательным повторением ЧПЭхоКГ для подтверждения достигнутого лизиса тромба.

Желудочковая тахикардия

Указатель описаний ЛС

Антиаритмические ЛС

Аймалин	583
Амиодарон	588
Атенолол	599
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Бретилия тозилат	613
Лидокаин	
Метопролол	706
Метокард	704
Пиндолол	749
Прокаинамид	757
Пропранолол	762
Соталол	
CotaГЕКСАЛ	777

Тимолол

**ЛС, влияющие
на электролитный обмен**
Магния сульфат

Общие принципы лечения	391
Купирование пароксизмов ЖТ	391
Профилактика рецидивов ЖТ	391

Эпидемиология

Точная распространенность ЖТ неизвестна. Наиболее часто это состояние встречается при тяжелых заболеваниях сердца, но может возникнуть и в отсутствие органического поражения миокарда.

Выделяют **неустойчивую** (продолжительность менее 30 с) и **устойчивую ЖТ** (30 с и более).

Этиология и патогенез

Обычно ЖТ встречается при тяжелых заболеваниях сердечной мышцы, в том числе при ИМ и постинфарктном кардиосклерозе, идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), аритмогенной дисплазии правого желудочка, врожденных пороках сердца и др. Развитие ЖТ возможно также в отсутствие органического поражения сердца. ЖТ нередко может провоцироваться воздействием катехоламинов на миокард, например при физическом напряжении или эмоциональном стрессе, феохромоцитоме.

В большинстве случаев в основе ЖТ лежит механизм повторного входа волны возбуждения (*re-entry*).

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления устойчивых пароксизмов ЖТ варьируют от ощущения сердцебиения до отека легких, аритмического шока или остановки кровообращения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании данных ЭКГ и/или мониторингирования ЭКГ по Холтеру. На электрокардиограмме выявляют расположенные подряд 3 и более широких комплексов, деформированных по типу блокады ножки пучка Гиса ($QRS > 0,12$ с). ЧСС составляет 120—200/мин. Единственным достоверным

признаком ЖТ служит предсердно-желудочковая диссоциация — отсутствие связи между предсердными и желудочковыми комплексами, что обнаруживается лишь в 50% случаев. Больные нуждаются в обследовании, направленном на поиск причин ЖТ.

Дифференциальный диагноз

ЖТ необходимо дифференцировать от НЖТ с аберрантным проведением, а также преходящей блокады ножки пучка Гиса. Наличие предсердно-желудочковой диссоциации достоверно подтверждает диагноз ЖТ.

Общие принципы лечения

При неустойчивой ЖТ немедленное вмешательство обычно не требуется, но ухудшается прогноз больных с органическим поражением сердца.

Неустойчивая ЖТ укладывается в категорию ЖЭ IVБ градации по В. Lown и обуславливает необходимость в таких же подходах к лечению.

■ См. «Лечение ЖТ высоких градаций у больных с заболеванием сердца».

Устойчивая мономорфная (классическая) ЖТ относится к тяжелым и опасным для жизни аритмиям, при этой форме ЖТ требуются неотложное купирование и эффективная профилактика пароксизмов.

Купирование пароксизмов ЖТ

Электрическая кардиоверсия. При нарушениях гемодинамики проводят экстренную электрическую кардиоверсию. При синхронизированной кардиоверсии чаще всего эффективен разряд 100 Дж. Но если во время ЖТ пульс и АД не определяются, используют разряд 200 Дж, а в отсутствие эффекта — 360 Дж.

Фармакотерапия. В отсутствие нарушений гемодинамики возможно медикаментозное лечение. Применяют **антиаритмические ЛС IA и IC, II и III классов**:

Аймалин в/в 25—50 мг однократно (под контролем ЭКГ) **или**

Лидокаин в/в 1—1,5 мг/кг (можно повторять каждые 5 мин до общей дозы 3 мг/кг) однократно (под контролем ЭКГ) **или**

Прокаионамид в/в 20—30 мг/мин до общей дозы 17 мг/кг однократно (под контролем ЭКГ) **или**

Бретилия тозилат в/в 5—10 мг/кг в течение 8—10 мин (максимальная доза 30 мг/кг/сут) однократно (под контролем ЭКГ) **или**

Амиодарон в/в 5 мг/кг в течение 15 мин однократно (под контролем ЭКГ) **или**

Соталол в/в 20 мг медленно в течение 5 мин, через 20 мин еще 20 мг со скоростью введения 1 мг/мин однократно (под контролем ЭКГ).

При неэффективности фармакотерапии показана электрическая кардиоверсия.

При полиморфной ЖТ типа *torsade de pointes* электрическую кардиоверсию проводят так же, как и при мономорфной ЖТ. Показано применение солей магния:

■ **Магния сульфат** в/в 1000 мг однократно.

Профилактика рецидивов ЖТ

У больных, перенесших ИМ, страдающих ДКМП и другой органической патологией сердца, которая протекает со снижением систолической функции левого желудочка, применение **ББ** может снизить риск внезапной смерти, однако редко бывает достаточным для профилактики рецидивов ЖТ:

Атенолол внутрь по 25—100 мг 1—2 р/сут, длительно **или**

Бисопролол внутрь 2,5—10 мг 1 р/сут, длительно **или**

Метопролол внутрь по 50—100 мг 2 р/сут, длительно **или**

Пиндолол внутрь по 5—30 мг 2 р/сут, длительно **или**

Пропранолол внутрь по 10—40 мг 2—4 р/сут, длительно **или**

Тимолол внутрь по 10—30 мг 2 р/сут, длительно.

У пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка и недостаточ-

ностью кровоснабжения дозы ББ подбирают индивидуально, начиная с минимальных.

Назначение антиаритмических ЛС IA и IC классов для профилактики устойчивой ЖТ ухудшает прогноз больных с органической патологией сердца. Единственным препаратом, который не только эффективно предотвращает ЖТ, но и улучшает прогноз больных, является амиодарон. При его применении следует учитывать возможность развития побочных эффектов:

■ Амиодарон внутрь по 200 мг
3–4 р/сут в течение 3–10 сут.

Лечение проводят под контролем ЭКГ (1 раз в 2–3 сут). После достижения насыщения амиодароном (увеличение продолжительности интервала Q—T, расширение и уплощение зубца T, особенно в отведениях V₅ и V₆) назначают препарат в поддерживающей дозе:

■ Амиодарон внутрь 100–400 мг
1 р/сут, длительно.

Поддерживающую дозу определяют индивидуально. Лечение проводят под контролем ЭКГ (1 раз в 4–6 нед). При увеличении продолжительности интервала Q—T более чем на 25% от исходной или приближении к 0,5 с требуются перерыв в приеме препарата и дальнейшее применения в уменьшенной дозе.

Несмотря на улучшение прогноза под действием амиодарона, имплантация **внутрисердечных кардиовертеров-дефибрилляторов** превосходит медикаментозное лечение по влиянию на продолжительность жизни. У больных с ЖТ без органической патологии сердца возможна успешная катетерная деструкция.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективного лечения ЖТ служит отсутствие рецидивов тахикардии.

Трепетание и фибрилляция желудочков

Эпидемиология

Точная распространенность ФЖ и ТЖ неизвестна.

Этиология и патогенез

Причинами ФЖ служат:

- острая гипоксия (при ИБС, ИМ и т.д.);
- токсическое действие ЛС (хинидина, сердечных гликозидов, производных адреналина, трициклических антидепрессантов);
- электролитные расстройства (гипокалиемия, гипомagneмия, гиперкальциемия);
- электротравма, травма сердца;
- врожденный или приобретенный синдром удлиненного интервала Q—T;
- любые причины, приводящие к ЖТ (см. выше), так как в 65% случаев ФЖ и ТЖ являются результатом трансформации ЖТ.

В основе ФЖ лежит механизм повторного входа волны возбуждения (*re-entry*) по анатомически неопределенному пути.

Клинические признаки и симптомы

При ТЖ и ФЖ отмечают остановку кровообращения с потерей сознания, отсутствием пульса, дыхания, расширением зрачков с отсутствием реакции на свет.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных ЭКГ.

Дифференциальный диагноз

ФЖ и ТЖ дифференцируют от других причин клинической смерти.

Общие принципы лечения

При ФЖ и ТЖ требуется немедленное начало реанимационных мероприятий, включающих:

- непрямой массаж сердца;
- искусственную вентиляцию легких;
- дефибрилляцию разрядом 200 Дж, затем 360 Дж.

Профилактику рецидивов ФЖ и ТЖ проводят так же, как и профилактику рецидивов ЖТ.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является успех реанимационных мероприятий.

Синдром WPW

Указатель описаний ЛС

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588
Атенолол	599
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638
Лаптаконитина гидробромид	692
Пиндолол	749
Прокаинамид	757
Пропранолол	762
Соталол	
CotaГЕКСАЛ	777
Тимолол	
Карбэтоксиаминодиэтиламинопропионилфенотиазин	
Морацизин	
Производные аденозина	
Аденозина фосфат	

Синдром WPW (синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, синдром преждевременного возбуждения желудочков) — это сочетание электрокардиографического феномена преждевременного возбуждения одного из желудочков (укорочение интервала $P-Q$, расширение желудочкового комплекса за счет Δ -волны) и возникновения пароксизмальной НЖТ, мерцания и трепетания предсердий. В основе синдрома лежит проведение возбуждения по дополнительным проводящим пучкам, соединяющим предсердия непосредственно с желудочками.

Анатомическим субстратом служит аномальный мышечный пучок, соединяющий предсердия и желудочки (пучок Кента). Дополнительный путь может располагаться в любом месте правой или левой АВ-борозды.

Эпидемиология

Синдром WPW на ЭКГ обнаруживают у 0,2—0,4% населения (у мужчин чаще, чем у женщин). При этом пароксизмы тахикардии возникают в 75% случаев. Синдром WPW обычно проявляется в молодом возрасте. В части случаев со временем проведение по дополнительным путям ухудшается.

В большинстве случаев иной патологии сердца нет. Однако описываются сочетания синдрома WPW и аномалии Эбштейна, ГКМП, ДКМП, пролабирования митрального клапана.

Выделяют **феномен WPW**, при котором у пациентов можно выявить характерные электрокардиографические признаки функционирующего пучка Кента в отсутствие каких-либо клинических проявлений, и **синдром WPW**, при котором электрокардиографические изменения сочетаются с пароксизмальными тахикардиями (примерно у 75% пациентов с феноменом WPW).

Этиология и патогенез

Это врожденная аномалия, причины которой не установлены.

В норме электрический импульс распространяется от предсердий на желудочки через АВ-узел, обеспечивающий задержку проведения возбуждения, необходимую для координации работы предсердий и желудочков. В результате проведения импульса на желудочки по дополнительному проводящему пути, минуя АВ-узел, происходит преждевременное возбуж-

дение миокарда одного из желудочков, проявляющееся на ЭКГ укорочением интервала $P-Q$ и образованием Δ -волны.

Примерно в 75% случаев при синдроме WPW возникают тахиаритмии, прежде всего пароксизмальная реципрокная АВ-тахикардия по механизму повторного входа волны возбуждения (*re-entry*). Круговое движение волны обеспечивается наличием двух путей проведения между предсердиями и желудочками — АВ-узла и пучка Кента. Движение импульса в одном направлении осуществляется через АВ-узел, в обратном — через внеузловой дополнительный путь. Дополнительный путь может быть явным или скрытым. Через скрытый путь импульсы проводятся только ретроградно, поэтому во время синусового ритма признаков преждевременного возбуждения желудочков не отмечается: интервал $P-Q$ и комплекс QRS не изменены. Однако пароксизмальная НЖТ бывает как при явном, так и при скрытом дополнительном пути проведения.

При синдроме WPW чаще всего встречается ортодромная реципрокная НЖТ, при которой импульс проводится антеградно по АВ-узлу, а ретроградно по пучку Кента. При редко встречающейся антидромной НЖТ импульс циркулирует в противоположном направлении: антеградно — по пучку Кента, ретроградно — по АВ-узлу.

Клинические признаки и симптомы

В отсутствие пароксизмов клинических проявлений нет.

Примерно у 75% больных синдром WPW сопровождается пароксизмальными тахиаритмиями: в 80% случаев возникают реципрокные тахикардии, в 15—30% случаев — ФП, в 5% случаев — ТП. Часто при приступе тахикардии больные жалуются на чувство учащенного и усиленного сердцебиения, возможны слабость, одышка при нагрузке и в покое, атипичная боль в грудной клетке. У пациентов с заболеванием сердца высокая

ЧСС может обусловить развитие приступа стенокардии, выраженную артериальную гипотонию, утяжеление СН (вплоть до отека легких и аритмического шока), возможны появление головокружения, развитие потери сознания.

При ФП и ТП в результате антеградного проведения по дополнительному пути большого числа предсердных импульсов ЧСС иногда превышает 300 в 1 мин. У таких больных могут возникнуть резкие нарушения гемодинамики с исходом в ФЖ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз синдрома WPW ставят на основании данных ЭКГ. На фоне синусового ритма выявляют укорочение интервала $P-Q$ (менее 0,12 с) и Δ -волну (пологий наклон в первые 30—50 мс) на восходящей части зубца R или нисходящей части зубца Q . За счет наличия Δ -волны комплекс QRS обычно расширен (более 0,10 с).

ЭФИ (внутрисердечное или ЧПЭС предсердий) в отсутствие пароксизмов проводят только представителям отдельных профессий (летчикам, водителям общественного транспорта) с целью определения рефрактерного периода дополнительного пути и оценки вероятности развития тахиаритмий и их характера. При наличии пароксизмов тахикардии/мерцания предсердий ЭФИ позволяет оценить характер нарушений ритма сердца и эффективность антиаритмических ЛС, а также провести топическую диагностику для определения топографии дополнительного пучка перед его деструкцией.

Дифференциальный диагноз

Во время антидромной НЖТ желудочки активируются только через дополнительный путь, поэтому на ЭКГ отмечаются выраженная Δ -волна, расширение комплексов QRS , и ЭКГ напоминает таковую при ЖТ.

При синдроме WPW интервал S—T и зубец T дискордантны комплексу QRS, что может быть причиной ошибочной диагностики ИБС, включая ИМ. В данном случае следует ориентироваться на клиническую картину и активность кардиоспецифических ферментов.

Общие принципы лечения

В отсутствие пароксизмов лечение не требуется, но необходимо наблюдение, так как нарушения ритма сердца могут проявиться в любом возрасте.

При пароксизмальной реципрокной НЖТ проводят профилактическую антиаритмическую терапию ЛС, угнетающими проведение по АВ-узлу, — **ББ**:

Атенолол внутрь по 25—100 мг

1—2 р/сут, длительно **или**

Бисопролол внутрь 2,5—10 мг

1 р/сут, длительно **или**

Пиндолол внутрь по 5—30 мг

2 р/сут, длительно **или**

Пропранолол внутрь по 10—40 мг

2—4 р/сут, длительно **или**

Тимолол внутрь по 10—30 мг

2 р/сут длительно.

Для этих же целей применяют **антагонисты кальция** (в отсутствие ФП и ТП):

Верапамил внутрь по 40—80 мг

4 р/сут, длительно **или**

Дилтиазем внутрь по 60—180 мг

2 р/сут, длительно.

Аналогичный эффект оказывают **антиаритмические ЛС IA и IC классов**:

Лаптаконитина гидробромид
внутри по 25—50 мг 3—4 р/сут,
длительно **или**

Этацизин внутрь по 50 мг

3—4 р/сут, длительно **или**

Этмозин внутрь по 200 мг

3—4 р/сут, длительно.

В некоторых случаях проводят монотерапию **антиаритмическими ЛС III класса** (целесообразно подбирать ЛС по результатам ЭФИ):

Амиодарон внутрь 200—400 мг

1 р/сут **или**

Соталол внутрь по 80—160 мг

2 р/сут.

Иногда используют ЧПЭС.

Альтернативной является **катетерная деструкция дополнительного пути**. Катетерная деструкция в наибольшей степени показана при опасном для жизни увеличении ЧСС во время пароксизмов ФП и ТП, неэффективности или непереносимости антиаритмических ЛС и молодом возрасте больных.

Для купирования пароксизмов **ортотромной реципрокной НЖТ** у больных с синдромом WPW используют аденозина фосфат или верапамил:

Аденозина фосфат в/в быстро

3—6 мг, в отсутствие эффекта

через 3 мин — 6—12 мг **или**

Верапамил в/в 2,5—10,0 мг

в течение 10 мин.

Эффективна также ЧПЭС.

Для купирования **ФП** при синдроме WPW используют прокаинамид, который увеличивает рефрактерный период дополнительного пути, снижает ЧСС и ФП и может восстановить синусовый ритм:

Прокаинамид в/в медленно

10—12 мг/кг.

Нередко ФП с высокой ЧСС сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики, что обуславливает необходимость в неотложной электрической кардиоверсии.

Верапамил, дигоксин и, по-видимому, аденозина фосфат противопоказаны при ФП у больных с синдромом WPW, так как эти препараты могут улучшать проведение по дополнительному пути, что обуславливает увеличение ЧСС и возможное развитие ФЖ.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективного лечения синдрома WPW служит отсутствие пароксизмов НЖТ, ФП и ТП.

Осложнения и побочные эффекты лечения аритмий

У значительной части больных, принимающих антиаритмические ЛС, их приходится отменять из-за побочных явлений.

Все антиаритмические ЛС в той или иной степени оказывают **аритмогенное действие**, т.е. обладают способностью вызывать нарушения ритма сердца, в том числе опасные для жизни. Показано, что лечение рецидивирующей ЖТ или ФЖ антиаритмическими средствами в 7% случаев приводит к появлению новых форм тахикардий. Чаще всего полиморфную ЖТ вызывает хинидин, иногда — прокаинамид, дизопирамид, соталол, реже — амиодарон. Аритмогенное действие обычно проявляется в первые несколько суток после назначения препарата или при увеличении его дозы, однако оно может проявиться и в более поздние сроки (особенно при назначении амиодарона и препаратов класса IC).

Предрасполагающие факторы аритмогенного эффекта антиаритмических ЛС:

- дисфункция левого желудочка (риск аритмогенного действия увеличивается на 5—20% для всех препаратов, кроме амиодарона);
- врожденное или приобретенное увеличение продолжительности интервала Q—T (для препаратов IA и III классов);
- сочетание антиаритмических ЛС с дигоксином и диуретиками;
- пожилой возраст;
- гипокалиемия, гипомagneмия.

Тем не менее наличие аритмогенного свойства у отдельного препарата не означает, что все препараты этого класса вызывают развитие аритмий.

Перед началом лечения антиаритмическими ЛС следует исключить наличие АВ-блокады II—III степени или СССУ. При этих нарушениях проводимости до начала антиаритмической терапии необходима установка ЭКС.

При назначении антиаритмических ЛС необходимо учитывать **функцию печени и почек** пациента, а также возможность **фармакокинетического взаимодействия с другими ЛС**. Так, прием хинидина может повысить концентрацию дигоксина в сыворотке на 100%; прием верапамила и амиодарона также существенно повышает концентрацию дигоксина в сыворотке. Амиодарон усиливает

действие варфарина, что может привести к кровотечению.

Кроме того, практически все антиаритмические ЛС дают несердечные побочные эффекты.

Антиаритмические ЛС всех классов способны **влиять на гемодинамику**, вызывая снижение артериального давления, частоты и силы сердечных сокращений, что может приводить к тяжелой артериальной гипотонии, усугублению симптомов СН, в особенности у больных с исходно имеющимися нарушениями функции левого желудочка. Прежде всего это относится к препаратам I класса, а также к ББ (при неправильном подборе индивидуальной дозы). У амиодарона отрицательное инотропное действие проявляется в наименьшей степени.

Ошибки и необоснованные назначения

В клинической практике часто встречается необоснованное назначение антиаритмических ЛС для профилактики аритмий, не сопровождающихся выраженными симптомами и нарушениями гемодинамики и не оказывающих неблагоприятного влияния на прогноз. При этом не учитывается соотношение потенциальной опасности и вероятной пользы применения этих ЛС.

Следует помнить, что антиаритмические ЛС обладают различной, не всегда достаточной эффективностью при их применении для профилактики аритмий (**табл. 27.1**), в то же время при такой тактике довольно высока вероятность развития побочных эффектов. Примером несоответствия риска пользе антиаритмической терапии служит исследование CAST, в котором показано, что у больных, перенесших ИМ, успешное устранение желудочковых аритмий энкаинидом или флекаинидом сопровождалось повышением летальности в 3,6 раза по сравнению с летальностью при приеме плацебо. Длительный прием антиаритмических ЛС I класса для лечения и

Таблица 27.1. Обобщенные показатели эффективности (в %) постоянной профилактической антиаритмической терапии

Форма аритмии	Хинидин	Новокаиамид	Дизопирамид	Аймалин	Мексилетин	Фенитоин	Этмозин	Этацзин	Пропафенон	Лапаконитина гидробромид	β-Блокаторы	Амиодарон	Соталол	Верапамил
Предсердные тахикардии	30–50	25–40	30–50	20–40	–	–	15–30	35–60	30–60	40–80	?	?	?	?
Трепетание предсердий	15–20	20–40	10–20	25–45	–	–	15–30	30–60	30–60	20–50	?	30–50	20–40	?
Фибрилляция предсердий	40–60	~50	40–60	~50	–	–	20–40	35–60	40–70	50–80	?	45–75	40–60	?
Реципрокная АВ-узловая тахикардия	?	?	?	~40	–	–	~50	~80	~80	~70	~40	~75	~85	40–90
Ортодромная реципрокная тахикардия	?	?	?	~60	–	–	~50	~90	~80	~90	~30	~60	~50	30–70
Желудочковая экстрасистолия	30–60	~50	35–60	~60	40–60	20–40	~60	70–85	~70	60–80	5–30	~90	~60	?
Желудочковая тахикардия	~20	10–20	~20	10–20	15–25	10–15	10–20	5–30	10–30	15–25	3–10	35–45	30–40	?

«—» — для лечения данной формы нарушения ритма сердца препарат не используется;
«?» — суждение об эффективности затруднено.

других форм сердечных аритмий, возникающих на фоне органических поражений сердца, может оказать отрицательное влияние на прогноз жизни пациентов.

Комбинированная терапия антиаритмическими ЛС способна не только усилить основное действие, но и привести к суммированию побочных эффектов.

Прогноз

При **наджелудочковых и желудочковых аритмиях в отсутствие органического поражения сердца** прогноз жизни благоприятный. Исключение составляют больные с синдромом WPW, страдающие ФП и ТП. У них даже в отсутствие признаков органического поражения сердца имеется

риск трансформации этих аритмий в ФЖ. Возможность радикального излечения зависит от возможности своевременного устранения причин (что достигается крайне редко) и факторов, провоцирующих аритмию.

При **СССУ** прогноз определяется прогнозом основного заболевания. Успешное устранение тяжелой брадикардии и пауз путем имплантации ЭКС не влияет на продолжительность жизни больных, хотя существенно улучшает ее качество.

ЖЭС у больных с острым ИМ и после него, а также при первичных заболеваниях миокарда повышает риск возникновения ЖТ и ФЖ.

Наиболее неблагоприятный прогноз в связи с крайне высоким риском внезапной смерти имеется у пациентов, страдающих пароксизмами ЖТ, а также у лиц, переживших первичную ФЖ. Их прогноз существенно усугубляется тяжестью заболевания сердца.

Факторы риска внезапной смерти:

- Тяжелое поражение сердечной мышцы.
- Сниженная систолическая функция левого желудочка.
- ЖЭС высоких градаций и ЖТ.
- Сниженная вариабельность сердечного ритма.
- Поздние потенциалы при ЭКГ высокого разрешения. Поздние потенциалы обнаруживают при ИМ. Их выявление связано с повышенным риском развития ЖТ по механизму повторного входа волны возбуждения (re-entry). При этом вероятность возникновения ЖТ составляет около 25%. Исчезновение поздних потенциалов, напротив, является благоприятным прогностическим фактором.

Прогноз для постинфарктных больных и пациентов с другой тяжелой патологией сердца, переживших ЖТ, может быть улучшен применением амиодарона и ББ. Следует стремиться к комбинированно-

му использованию этих ЛС (в тех случаях, когда ЧСС позволяет назначить такую комбинацию), что дает возможность взаимно усилить их положительное влияние на продолжительность жизни. Еще более эффективным средством вторичной профилактики внезапной смерти является имплантация автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов.

При **ФП** прогноз зависит от характера и тяжести основного заболевания и связан в основном с прогрессированием СН и риском развития тромбозов. У больных с ФП риск развития инсульта в 5—7 раз выше, чем у больных без ФП. Степень риска увеличивается с возрастом. Терапия антикоагулянтами непрямого действия (варфарин) снижает риск развития инсульта и других системных эмболий на 60% у мужчин и на 84% у женщин. Применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 300 мг/сут позволяет снизить частоту эмболических осложнений на 44% по сравнению с их частотой у больных с ФП, которые не получают анти-тромботической терапии.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Функциональные пробы в кардиологии*. М.: МЕДпресс, 2002.
2. Бокерия Л.А. *Тахикардии*. Л.: Медицина, 1989.
3. Голицын С.П. *Нарушения сердечного ритма*. В кн.: *Болезни органов кровообращения: руководство для врачей*. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 562—624.
4. Голицын С.П. *Нарушения ритма сердца*. В кн.: *Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для врачей*. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 2000; 280—325.



Клинико-фармакологическая характеристика соталола (СотаГЕКСАЛ®) и его эффективность

В настоящее время в связи с наличием доказательств о возможности увеличения смертности больных при их длительном лечении антиаритмическими препаратами I класса основное внимание стали уделять изучению препаратов класса III. К последней группе относится соталол (СотаГЕКСАЛ®). Хотя этот препарат обладает также и свойствами блокатора β -адренорецепторов, но в отличие от них оказывает более выраженное антиаритмическое действие и удлиняет интервал Q—T. Соталол также увеличивает продолжительность потенциала действия, удлиняет рефрактерный период в проводящей системе сердца, включая дополнительные пути проведения возбуждения, и в миокарде предсердий и желудочков.

Соталол, взаимодействуя с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, урежает синусовый ритм, замедляет атриовентрикулярную проводимость, повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов и артерий.

Биодоступность соталола высокая (90–100%), но его абсорбция снижается примерно на 20% при приеме во время еды. Поэтому препарат следует принимать за 0,5 ч до еды. Максимальная концентрация после приема препарата внутрь достигается через 2,5–4 ч. Препарат не метаболизируется и выделяется через почки. Поэтому при наличии нарушений экскреторной функции почек его доза должна быть уменьшена в 2 и более раза.

Урежение ритма сердца может наступать после приема 40 мг соталола, но антиаритмические свойства проявляются у большинства больных после приема 320 мг в сутки. Эффективность и безопасность препарата в дозах 320–480 мг, а в некоторых случаях — до 640 мг дока-

зана у больных с прогностически неблагоприятными желудочковыми аритмиями (экстрасистолей, тахикардией).

В настоящее время отмечается значительное учащение возникновения случаев мерцания предсердий у больных с артериальной гипертонией (АГ), что значительно увеличивает риск внутрисердечного тромбоза, тромбоэмболии, и у многих больных сопровождается развитием сердечной недостаточности.

В этой связи представляет большой интерес достоверно подтвержденные данные об эффективности соталола для профилактики приступов аритмии при первично пароксизмальной форме мерцания или трепетания предсердий и для поддержания синусового ритма после купирования мерцания или трепетания предсердий у больных с постоянной формой мерцательной аритмии.

При этом, одновременно с антиаритмическим эффектом, соталол (СотаГЕКСАЛ®) часто обеспечивает достоверное гипотензивное действие, которое может быть достаточным в качестве монотерапии у больных с мягкой АГ и, как правило, существенно потенцирует гипотензивный эффект у больных с более тяжелой АГ, что позволяет достичь целевого уровня снижения АД в комбинации с диуретиками и ингибиторами АПФ. Кроме того, соталол (СотаГЕКСАЛ®) обеспечивает снижение числа сердечных сокращений, что также положительно влияет на течение болезни у таких больных.

У большинства больных для достижения необходимого терапевтического эффекта (предупреждения приступов тахикардии, обеспечения контроля уровня АД) достаточно применение препарата в суточной дозе 320 мг при назначении его 2 раза в сутки по 160 мг.

Глава 28. Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680
Клопидогрел	

Антикоагулянты

Аценокумарол	606
Варфарин	
Варфарин Никомед	617

Гепарины

Далтепарин натрий	636
Надропарин кальций	718
Гепарин натрий	626
Гепарин нефракционированный	
Эноксапарин натрий	839
Клексан	682

Общие принципы профилактики и лечения	406
Профилактика тромбоэмболий при сохраняющейся ФП	406
Профилактика ТЭ у больных с ФП после восстановления синусового ритма	409
Перспективы антитромботической терапии при ФП	410

Фибрилляция предсердий (ФП) повышает риск развития тромбоэмболий (ТЭ) в большом круге кровообращения.

Эпидемиология

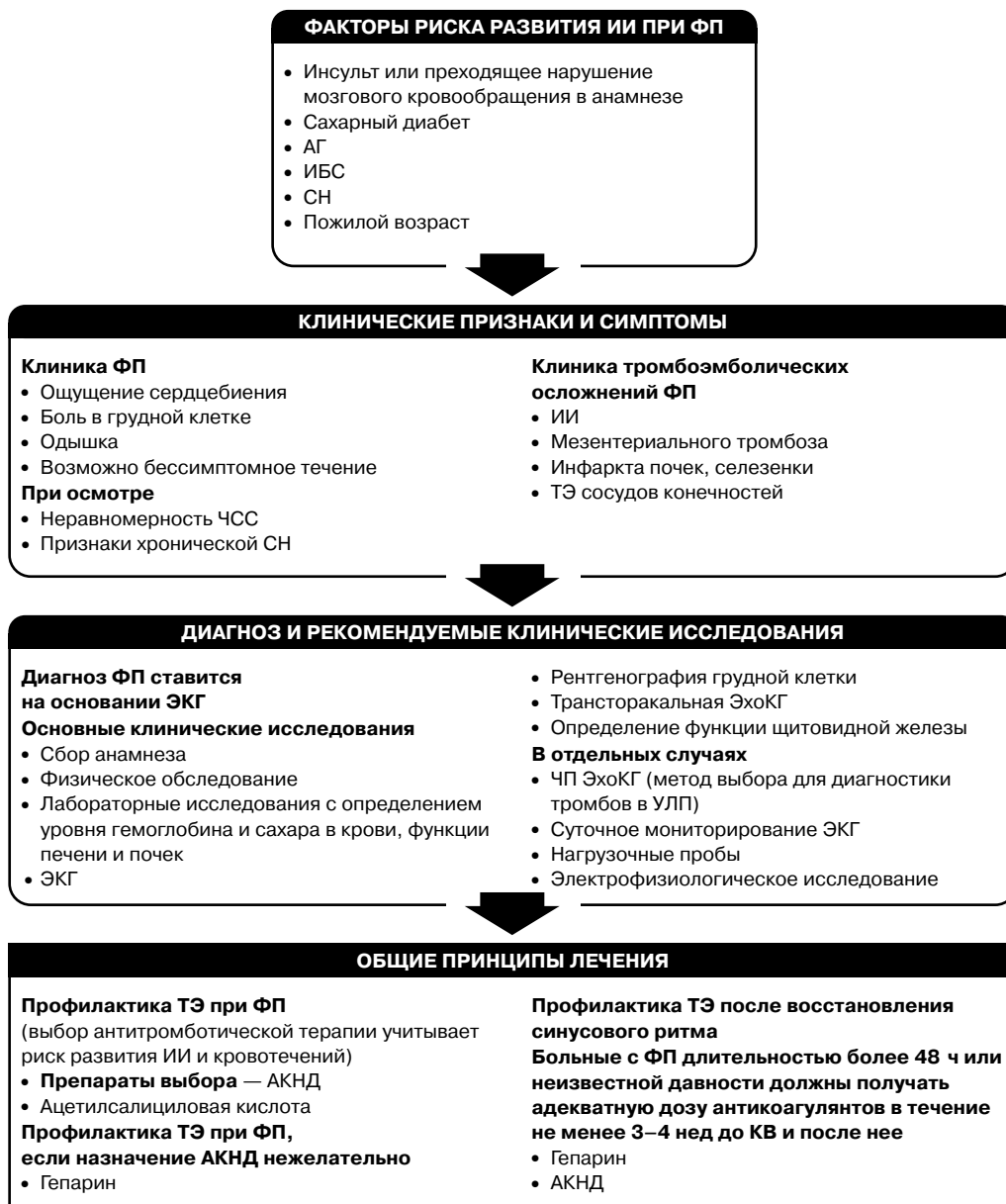
Ишемический инсульт — наиболее частое тромбоэмболическое осложнение ФП (91% в структуре всех ТЭ). По данным 4 эпидемиологических исследований, организованных в США, Японии, Исландии и Англии (Framingham, Shibata, Reykjavik, Whitehall), относительный риск развития ишемического инсульта (ИИ) при наличии ФП без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в среднем в 6 раз (частота примерно 5% в год). У больных с ФП, возникшей на фоне митрального стеноза, риск развития ИИ возрастает в 17 раз. Частота повторного ИИ при ФП превышает 10% в год. У больных моложе 60 лет без признаков органического сердечно-сосудистого заболевания ИИ возникает редко. По некоторым данным, частота ТЭ при пароксизмальной форме ФП почти не отличается от таковой при постоянной форме ФП.

ТЭ других артерий большого круга кровообращения встречаются реже.

Классификация

Выделяют пароксизмальную и постоянную формы ФП. **Пароксизмальная форма** характеризуется чередованием периодов ФП различной длительности и синусового ритма.

О наличии **постоянной формы** ФП говорят при непрерывно продолжающейся ФП, когда восстановление синусового ритма противопоказано, не проводилось или оказалось безуспешным.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**тромбоэмболические осложнения
у больных с фибрилляцией предсердий**

При наличии **митрального стеноза** или **протезов клапанов сердца** риск развития ТЭ наиболее высок, поэтому таких больных выделяют в отдельную группу. В отсутствие митрального стеноза и протезов клапанов сердца обычно говорят о **ФП без поражения клапанного аппарата сердца**.

Артериальные ТЭ при ФП могут приводить к возникновению **ИИ, мезентериального тромбоза, инфаркта почек, селезенки, острой ишемии конечностей**.

Этиология и патогенез

ИИ и периферические артериальные тромбозы при ФП, как правило, имеют **кардиоэмболическое происхождение**. Вместе с тем почти 25% ИИ при ФП имеют атеротромботическую природу, связанную с атеросклерозом сосудов головного мозга или атероматозом дуги аорты. Играет роль также наличие артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения сонных артерий.

Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия (ЛП), а чаще его ушка (УЛП).

Патогенез тромбообразования в УЛП при ФП. Основные механизмы образования тромбов при ФП соответствуют постулатам теории тромбообразования Вирхова: стаз крови, дисфункция эндотелия и гиперкоагуляция.

Факторы, способствующие образованию тромбов в УЛП:

- анатомические особенности УЛП: узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул;
- ФП приводит к расширению полости ЛП, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной системы предсердий и пассивное опорожнение УЛП за счет сокращения прилегающей стенки левого желудочка — к замедлению кровотока в УЛП;

- ФП характеризуется активацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов;
- нарушается также функция эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия — фактора фон Виллебранда — в крови.

Восстановление синусового ритма и тромбообразование в ЛП. Переходу ФП в синусовый ритм в результате электрической, фармакологической кардиоверсии (КВ) или радиочастотной катетерной деструкции сопутствует преходящая механическая дисфункция ЛП и УЛП, которая в англоязычной литературе называется «оглушением» (*stunning*). При этом часто отмечается появление спонтанного эхоконтрастирования разной степени выраженности (обнаружение «вихревых» потоков крови в расширенном предсердии при эхокардиографии) и даже тромбов в ЛП и УЛП. На восстановление механической функции ЛП требуется иногда несколько недель (длительность этого периода может быть связана с давностью существования ФП до КВ). Предполагают, что тромб может сформироваться в период «оглушения» ЛП и изгоняться из него при восстановлении механической функции. Этот процесс, по-видимому, является причиной так называемых нормализационных ТЭ. По данным объединенного анализа результатов 32 исследований, около 98% всех ТЭ возникает в первые 10 сут после КВ. Это указывает на целесообразность проведения антикоагулянтной терапии по меньшей мере в течение 2 нед после КВ.

Частота развития ИИ у больных ФП зависит от возраста и наличия сопутствующих ССЗ.

Выделяют **3 степени риска развития ТЭ при ФП:**

- низкую (менее 2% случаев ИИ в год);
 - среднюю (2—5% случаев ИИ в год);
 - высокую (6% и более случаев ИИ в год).
- К факторам, повышающим риск развития ИИ при ФП относятся:**
- инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (относительный риск, ОР — 2,5);

- сахарный диабет (ОР — 1,7);
- артериальная гипертензия, АГ (ОР — 1,6);
- ишемическая болезнь сердца, ИБС (ОР — 1,5);
- хроническая сердечная недостаточность, СН (ОР — 1,4);
- пожилой возраст (ОР — 1,4) (табл. 28.1). (ОР — отношение риска у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию данного ФР. — Прим. ред.)

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления ФП зависят от частоты сердечных сокращений, функционального состояния сердечной мышцы и длительности ФП. Наиболее характерны **ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке и одышка**. У некоторых больных ФП протекает бессимптомно, и первым проявлением заболевания становятся признаки ТЭ, появление или утяжеление СН.

При **осмотре больных с ФП** выявляется неравномерность ЧСС. У некоторых больных возможны признаки хронической СН. Другие проявления зависят от характера заболевания, послужившего причиной ФП.

Клинические проявления тромбозмболических осложнений (ИИ, мезентериальный тромбоз, инфаркт почек, селезенки, ТЭ сосудов конечностей) описаны в руководствах по общей терапии, неврологии и хирургии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза ФП достаточно записать ЭКГ.

Другие методы обследования позволяют выявить причины возникновения ФП, ее последствия, оценить ФР развития ТЭ.

Основные клинические исследования:

- сбор анамнеза;
- физическое обследование;
- лабораторные исследования с определением уровня гемоглобина и сахара в крови, функции печени и почек;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки;
- трансторакальная ЭхоКГ (оценка размеров и функционального состояния ЛП, левого желудочка, клапанного аппарата сердца);
- определение функции щитовидной железы.

Таблица 28.1. Риск развития ТЭ у пациентов с ФП без поражения клапанного аппарата сердца

Источник	Высокий риск ¹	Средний риск	Низкий риск
Atrial Fibrillation Investigators (1997)	• Возраст 65 лет и старше • АГ • ИБС • Сахарный диабет		• Возраст моложе 65 лет • Отсутствие ФР
American College of Chest Physicians (1996)	• Возраст старше 75 лет • АГ • Дисфункция ЛЖ • ИБС или сахарный диабет	• Возраст 65—75 лет • Сахарный диабет • ИБС • Тиреотоксикоз	• Возраст моложе 65 лет • Отсутствие любых ФР
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (1989)	• Женщины старше 75 лет • САД более 160 мм рт. ст • Дисфункция ЛЖ	• АГ • Отсутствие ФР	• Отсутствие ФР • Отсутствие АГ

¹ Факторы высокого риска: инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, АГ, выраженная дисфункция ЛЖ (хроническая СН, снижение фракции выброса), митральный стеноз, наличие протезов клапанов сердца.

Клинические исследования, показанные в отдельных случаях:

- чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ (метод выбора для диагностики тромбов в УЛП; чувствительность 92%, специфичность 98%);
- суточное мониторирование ЭКГ;
- нагрузочные пробы;
- электрофизиологическое исследование.

Дифференциальный диагноз

ФП необходимо дифференцировать от других нарушений ритма сердца. Основным методом дифференциальной диагностики является ЭКГ. Трудности в проведении дифференциальной диагностики могут возникнуть при пароксизмальной ФП (особенно при коротких или малосимптомных пароксизмах). В этих случаях информативны суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные пробы, запись чреспищеводного отведения ЭКГ, электрофизиологическое исследование.

Дифференциальная диагностика при ИИ, мезентериальном тромбозе, инфаркте почки, селезенки и острой ишемии конечностей описывается в руководствах по общей терапии, неврологии и хирургии.

Общие принципы профилактики и лечения

В данном разделе будет рассмотрена профилактика ТЭ у больных с сохраняющейся ФП. Особенности лечения последствий возникших артериальных ТЭ рассмотрены в соответствующих клинических руководствах.

При выборе тактики антитромботической терапии при ФП с целью **первичной профилактики** ТЭ у конкретного больного прежде всего необходимо определить степень риска развития данных осложнений. Наличие ТЭ в анамнезе у больных с сохраняющейся ФП свиде-

тельствует о высокой вероятности их повторного возникновения и необходимости проведения **вторичной профилактики**.

Антитромботическая терапия у больных с **трепетанием предсердий** проводится по принципам, аналогичным для лечения ФП. Выбор антитромботической терапии у больных с пароксизмальной формой ФП осуществляется по принципам, аналогичным для лечения постоянной формы ФП.

Профилактика тромбоэмболий при сохраняющейся ФП

По современным представлениям медицины, основанной на доказательствах, **препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являются антикоагулянты непрямого действия (АКНД)**. Метаанализ 6 исследований (2900 больных с ФП) показал, что применение варфарина снижает ОР развития ИИ на 61%.

Из АКНД предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому фениндион рассматривают лишь как альтернативное ЛС при непереносимости препаратов кумаринового ряда.

Результаты метаанализа 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность варфарина и ацетилсалициловой кислоты, показали, что адекватная терапия АКНД на 33% эффективнее снижает риск развития ИИ при ФП, чем применение ацетилсалициловой кислоты. В группе высокого риска снижение риска достигает 50%.

Ацетилсалициловая кислота снижает риск развития инсульта у больных с ФП на 19% (при первичной профилактике в группе среднего риска развития

ИИ на 33%, при вторичной профилактике в группе высокого риска развития ИИ на 11%). Эффективная доза ацетилсалициловой кислоты для профилактики ТЭ у больных с ФП составляет 325 мг/сут.

Как правило, ацетилсалициловая кислота является альтернативой АКНД у больных с низким риском развития ТЭ или у больных с противопоказаниями к назначению АКНД.

Назначение антитромботической терапии (АКНД или ацетилсалициловая кислота) с целью профилактики системных ТЭ показано всем больным с ФП за исключением лиц без признаков органического ССЗ. Выбор антитромботического препарата должен осуществляться по результатам оценки индивидуального риска развития ИИ и кровотечений.

Больным с ФП и высоким риском развития ТЭ показана длительная терапия АКНД. При этом дозы антикоагулянтов следует регулярно корректировать в зависимости от значения международного нормализованного отношения.

В рекомендациях по лечению больных с ФП, отражающих единое мнение Американской коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (2001), выработаны следующие схемы лечения, направленные на профилактику развития ТЭ при сохраняющейся с ФП.

Больные моложе 60 лет без клинических или эхокардиографических признаков органического ССЗ

Ацетилсалициловая кислота
внутри 325 мг/сут.

У этих больных профилактика ТЭ другими ЛС может не проводиться.

Больные моложе 60 лет с заболеванием сердца или в возрасте 60 лет и старше без ФР развития ТЭ

Ацетилсалициловая кислота
внутри 325 мг/сут.

Больные в возрасте 60 лет и старше с ИБС или сахарным диабетом, но без других ФР развития ТЭ

Аценокумарол внутри 2—4 мг/сут
(начальная доза) **или**

Варфарин внутри 2,5—5,0 мг/сут
(начальная доза).

Средние поддерживающие дозы АКНД подбирают с учетом МНО, значение которого должно составлять от 2,0 до 3,0. При ИБС в дополнение к АКНД можно назначить малые дозы ацетилсалициловой кислоты (менее 100 мг/сут) или клопидогрела (75 мг/сут), однако комбинированная терапия изучена недостаточно и может сопровождаться повышением риска развития кровотечений.

Больные в возрасте 75 лет и старше

Аценокумарол внутри 2—4 мг/сут
(начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО **или**

Варфарин внутри 2,5—5,0 мг/сут
(начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО.

У больных старше 75 лет АКНД для первичной профилактики ТЭ следует применять только в отсутствие явных противопоказаний, проводить менее интенсивную антикоагулянтную терапию (МНО 1,5—2,5, в среднем 2,0) и учитывать повышенный риск развития кровотечений.

Больные с СН, фракцией выброса левого желудочка 35% и менее, тиреотоксикозом или АГ

Аценокумарол внутри 2—4 мг/сут
(начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО **или**

Варфарин внутри 2,5—5,0 мг/сут
(начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО.

У больных данной группы оптимальными значениями МНО являются 2,0—3,0.

Больные с ревматическим митральным стенозом, механическим протезом клапанов сердца, сохраняющимся тромбом в УЛП или ТЭ в анамнезе (вторичная профилактика)

Аценокумарол внутрь 2–4 мг/сут (начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО или Варфарин внутрь 2,5–5,0 мг/сут (начальная доза поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО.

Оптимальные значения МНО составляют 2,5–3,5. При наличии искусственного клапана сердца оптимальное значение МНО зависит от типа протеза:

- для большинства механических искусственных клапанов сердца — 2,5–3,5;
- для двустворчатых механических клапанов сердца в аортальной позиции и биологических протезов — 2,0–3,0.

Другие подходы к проведению антитромботической терапии у больных с ФП представлены в алгоритме выбора антитромботической терапии у больных с ФП (Alberts и соавт., 2001) в **таблице 28.2**.

Профилактика ТЭ при ФП в тех случаях, когда назначение АКНД нежелательно

У беременных женщин с ФП следует избегать применения АКНД из-за их

способности проникать через плацентарный барьер и вызывать эмбриопатию в I триместре и геморрагии у плода на более поздних сроках беременности. При необходимости антикоагулянтной терапии у беременных с ФП предпочтение следует отдавать гепарину, который не проникает через плацентарный барьер. Роль гепаринов (как НФГ, так и НМГ) в длительной профилактике ИИ у больных с ФП не доказана. Тем не менее при беременности имеется опыт применения этих препаратов в случае лечения тромбоза глубоких вен и в профилактике ТЭ после имплантации искусственных клапанов сердца.

Хирургические и диагностические вмешательства у больных с ФП, постоянно получающих АКНД. Если вследствие проведения инвазивного вмешательства, связанного с повышенным риском развития кровотечения, прием АКНД прерывается на срок до 7 сут, у больных с низким и средним риском развития ТЭ проведение заместительной терапии гепарином не требуется.

У больных с механическими протезами клапанов сердца, при высоком риске развития ТЭ или в тех случаях, когда при проведении инвазивного вмешательства требуется прервать лечение АКНД более чем на 7 сут, необходимо использование заместительной терапии гепарином:

Таблица 28.2. Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с ФП

Возраст моложе 65 лет		Возраст 65–75 лет		Возраст старше 75 лет
Нет ФР	1 и более фактор высокого риска ¹	Нет ФР или имеются факторы среднего риска ²	1 и более фактор высокого риска ¹	
Ничего или АК 325 мг/сут	АКНД (МНО 2,0–3,0)	АК 325 мг/сут или АКНД (МНО 2,0–3,0)	АКНД (МНО 2,0–3,0)	АКНД (МНО 1,5–2,5)

¹ Факторы высокого риска: инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, артериальная гипертония, выраженная дисфункция левого желудочка (хроническая СН, снижение фракции выброса т.д.), митральный стеноз, наличие протезов клапанов сердца.

² Факторы среднего риска: ИБС, сахарный диабет.

Нефракционированный гепарин в/в инфузионно 12—15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч), затем п/к 250 ЕД/кг (начальная доза), после этого дозу подбирают с учетом АЧТВ, 2 р/сут.

Дозу НФГ подбирают таким образом, чтобы АЧТВ в 1,5—2,5 раза превышало нормальное для лаборатории данного лечебного учреждения. При внутривенной инфузии НФГ в период подбора дозы АЧТВ определяют каждые 6 ч; при устойчивых терапевтических значениях показателя — 1 р/сут. При подкожных инъекциях АЧТВ определяют через 6 ч после каждого введения; при устойчивых значениях данного показателя кратность его определения можно снизить:

Далтепарин натрия п/к 100—120 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сут **или**
Надропарин кальция п/к 86 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сут **или**
Эноксапарин натрия п/к 100 анти-Ха МЕ/кг (1 мг/кг) 2 р/сут.

Эффективность применения данных ЛС для профилактики ТЭ у больных с протезами клапанов сердца мало изучена и до получения новых данных их назначения не рекомендуется.

Если снижение свертываемости крови во время операции нежелательно, гепарин отменяют за 24 ч до вмешательства. При необходимости (при высоком риске развития ТЭ) гепарин заменяют внутривенной инфузией НФГ, которую прекращают за 4—6 ч до операции. Гепаринотерапию обычно возобновляют примерно через 12 ч после операции. Отменять гепарин можно не ранее чем через 4 сут после возобновления приема АКНД, и только в тех случаях, когда оптимальное значение МНО регистрируется в течение 2 последовательных дней.

Аналогичного подхода следует придерживаться при родах.

Профилактика ТЭ у больных с ФП после восстановления синусового ритма

Риск развития ТЭ после КВ составляет 1—5%. При проведении 4-недельной те-

рапии антикоагулянтами до КВ и после нее риск развития ТЭ снижается и составляет около 1%.

Отсутствие тромба в УЛП (по данным ЧП ЭхоКГ) не дает оснований для отказа от применения антикоагулянтов, так как тромб с последующим развитием ТЭ может образоваться спустя некоторое время после успешного восстановления синусового ритма. Поэтому **больные с ФП длительностью более 48 ч или неизвестной давности должны получать адекватную дозу антикоагулянтов в течение не менее 3—4 нед до КВ и после нее.**

Следует отметить, что исключение наличия тромба в УЛП с помощью ЧП ЭХО-КГ может приблизить сроки проведения КВ. В этом случае КВ проводят на фоне адекватной антикоагулянтной терапии **гепарином:**

Нефракционированный гепарин в/в болюсно 60—70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), затем в/в инфузионно 12—15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем дозу подбирают с учетом АЧТВ.

Дозу НФГ подбирают таким образом, чтобы АЧТВ в 1,5—2,0 раза превышало нормальное, для лаборатории конкретного лечебного учреждения. В период подбора дозы контроль АЧТВ осуществляется каждые 6 ч; при устойчивых терапевтических значениях данного показателя — 1 р/сут.

В качестве антикоагулянтной терапии применяют также **АКНД:**

Аценокумарол внутрь 2—4 мг/сут (начальная доза); поддерживающую дозу подбирают под контролем МНО **или**
Варфарин внутрь 2,5—5,0 мг/сут (начальная доза); поддерживающую дозу подбирают под контролем МНО.

Оптимальные значения МНО в данной группе больных составляют 2,0—3,0.

Длительность антикоагулянтной терапии после КВ определяется частотой возникновения повторных пароксизмов ФП и риском развития ТЭ, который зависит от возраста и наличия ФР.

Эффективность проведения антикоагулянтной терапии при ФП продолжительностью менее 2 сут окончательно не установлена.

При ФП, сопровождающейся возникновением угрожающих жизни осложнений (отек легких, кардиогенный шок, ИМ и стенокардия), отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии не может стать причиной отказа от выполнения КВ.

Отменять гепарин можно не ранее чем через 4 сут после возобновления приема АКНД, и только в тех случаях, когда оптимальное значение МНО регистрируется в течение 2 последовательных дней.

В связи с широким внедрением в клиническую практику НМГ, сопоставимых по эффективности с НФГ, но более удобных в применении, появились исследования, указывающие на возможность их назначения при проведении антикоагулянтной терапии при КВ у больных с ФП. Однако объем накопленных данных пока ограничен.

Перспективы антитромботической терапии при ФП

В настоящее время планируется проведение сравнительных исследований эффективности применения стандартной терапии варфарином и фармакотерапии другими ЛС (включая комбинированное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП.

Активно изучается принимаемый внутрь синтетический прямой ингибитор активного центра тромбина ксимелагатран. При его применении, в отличие от варфарина, не требуются специальный лабораторный контроль и индивидуальный подбор дозы. Исследование SPORTIF III (3407 больных) показало, что эффективность данного ЛС не уступает эффективности варфарина при профилактике ТЭ у больных с сохраняющейся ФП. Вместе с тем бессимптомное повышение активности печеночных ферментов в крови

у 6,5% пациентов через 3—6 мес фармакотерапии указывает на необходимость продолжения исследований.

Оценка эффективности лечения

При использовании антикоагулянтов необходимо поддержание терапевтических значений МНО (для АКНД) или АЧТВ (для НМГ). В случае проведения адекватной фармакотерапии через некоторое время возможно исчезновение признаков тромбоза УЛП даже при сохраняющейся ФП.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Наиболее частым осложнением антитромботической терапии является **кровотечение**. Его частота у больных с ФП, получающих варфарин, в среднем составляет 0,3% в год. При назначении АКНД у каждого больного необходимо выяснить наличие и состояние потенциальных источников кровотечений. Необходимо помнить о факторах, повышающих риск возникновения кровотечений (состояние свертывающей системы крови, возраст, сопутствующая терапия).

■ Другие побочные эффекты, характерные для применения антитромботических ЛС, описаны в главе 14. «Средства, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов».

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее распространенными ошибками при проведении профилактики ТЭ у больных с ФП являются:

- назначение ацетилсалициловой кислоты вместо АКНД больным с высоким риском развития ТЭ;
- отсутствие надлежащей подготовки к КВ при затянувшемся пароксизме ФП (включая недостаточную длитель-

ность поддержания терапевтических значений МНО, применение низких доз НФГ);

- недостаточная длительность применения АКНД после КВ у больных с затянувшимся пароксизмом ФП;
- несоблюдение правил замены гепарина на АКНД;
- комбинированная терапия низкими дозами АКНД (МНО менее 1,5) и ацетилсалициловой кислотой (не более эффективна, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой, но повышает риск развития кровотечений).

Прогноз

Риск развития ТЭ у больных с ФП зависит от наличия и характера ФР и при проведении адекватной профилактики может снижаться более чем в 2 раза.

Возможность снижения частоты развития ИИ с помощью восстановления и поддержания синусового ритма при наличии сопутствующих ФР и высокой степени вероятности возобновления ФП в последнее время подвергается сомнению (исследование AFFIRM). По-видимому, несмотря на усилия сохранить синусовый ритм, у многих больных достаточно часто возникают бессимптомные пароксизмы ФП, способные осложниться ТЭ.

Литература

1. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: 1999; 217—43.
2. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.* 2001; 22: 1852—923).
3. Black I., Fatkin D., Sagar K., et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509—13.
4. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F., Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40: 1046—50.
5. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 492—501.
6. Miller V.T., Rothrock J.F., Pearce L.A., et al., for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993; 43: 32—6.
7. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2254]. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1449—57.
8. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 639—47.
9. The atrial fibrillation follow — up investigation of rhythm management (affirm) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825—33.
10. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A., et al., for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1622—6.
11. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E., Kannel W.B. Epidemiologic assesment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology* 1978; 973—7.

Глава 29. Сердечная недостаточность

Указатель описаний ЛС

Адреномиметики	
Добутамин	
Допамин	
Антагонисты альдостерона	
Спиронолактон	
Верошпирон	622
Антагонисты кальция	
Амлодипин	593
Нормодипин	739
Омелар-Кардио	744
Антиаритмические ЛС	
Амиодарон	588
Соталол	
СотаГЕКСАЛ	777
Антикоагулянты	
Аценокумарол	606
Варфарин	
Варфарин Никомед	617
Антиагреганты	
Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидрооксид	
Кардиомагнил	680
Клопидогрел	
β-блокаторы	
Карведилол	678
Акридилол	584
Бисопролол	612
Бисогамма	612
Конкор	686
Конкор Кор	686
Метопролол	706
Метокорд	704
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	
Валсартан	
Лозартан	698
ГКС	
Преднизолон	
Диуретики	
Ацетазоламид	607
Диакارب	639
Буметанид	
Гидрохлоротиазид	631
Фуросемид	
Этакриновая кислота	
Ингибиторы АПФ	
Каптоприл	676
Капотен	674
Лизиноприл	694
Диротон	651
Ирумед	669
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	
Ирузид	668
Периндоприл	747
Рамиприл	767
Спираприл	779
Фозиноприл	812
Хинаприл	814
Эналаприл	828
Инворил	659
Рениприл	768
Эднит	828
ЭналаприлГЕКСАЛ	832
Энам	836
Энаренал	837
Эналаприл/гидрохлоротиазид	
Рениприл ГТ	769
Сердечные гликозиды	
Дигоксин	642
Цитопротекторы	
Триметазидин	792
Предуктал МВ	755
Триметилгидразиния пропионат	
Милдронат	708

Общие принципы лечения	421
Применение ЛС группы 1 (основных ЛС)	422
Применение ЛС группы 2 (дополнительных ЛС)	425
Применение ЛС группы 3 (вспомогательных ЛС)	425

Сердечная недостаточность (СН) — неспособность сердца обеспечить величину минутного объема крови или перфузию органов и тканей, необходимую для нормального функционирования как в покое, так и при физических и эмоциональных нагрузках, без участия дополнительных компенсаторных механизмов, не приводимых в действие при тех же обстоятельствах, если функциональные возможности сердца находятся в пределах нормы.

СН является составной частью более широкого понятия «**недостаточность кровообращения**», включающего также сосудистую недостаточность. Однако в подавляющем большинстве случаев патологические изменения органов и тканей обусловлены именно поражением сердца; поэтому в повседневной практике применяется термин «сердечная недостаточность».

В зависимости от скорости развития СН подразделяют на **хроническую** и **острую**.

При **хронической СН** все изменения развиваются постепенно.

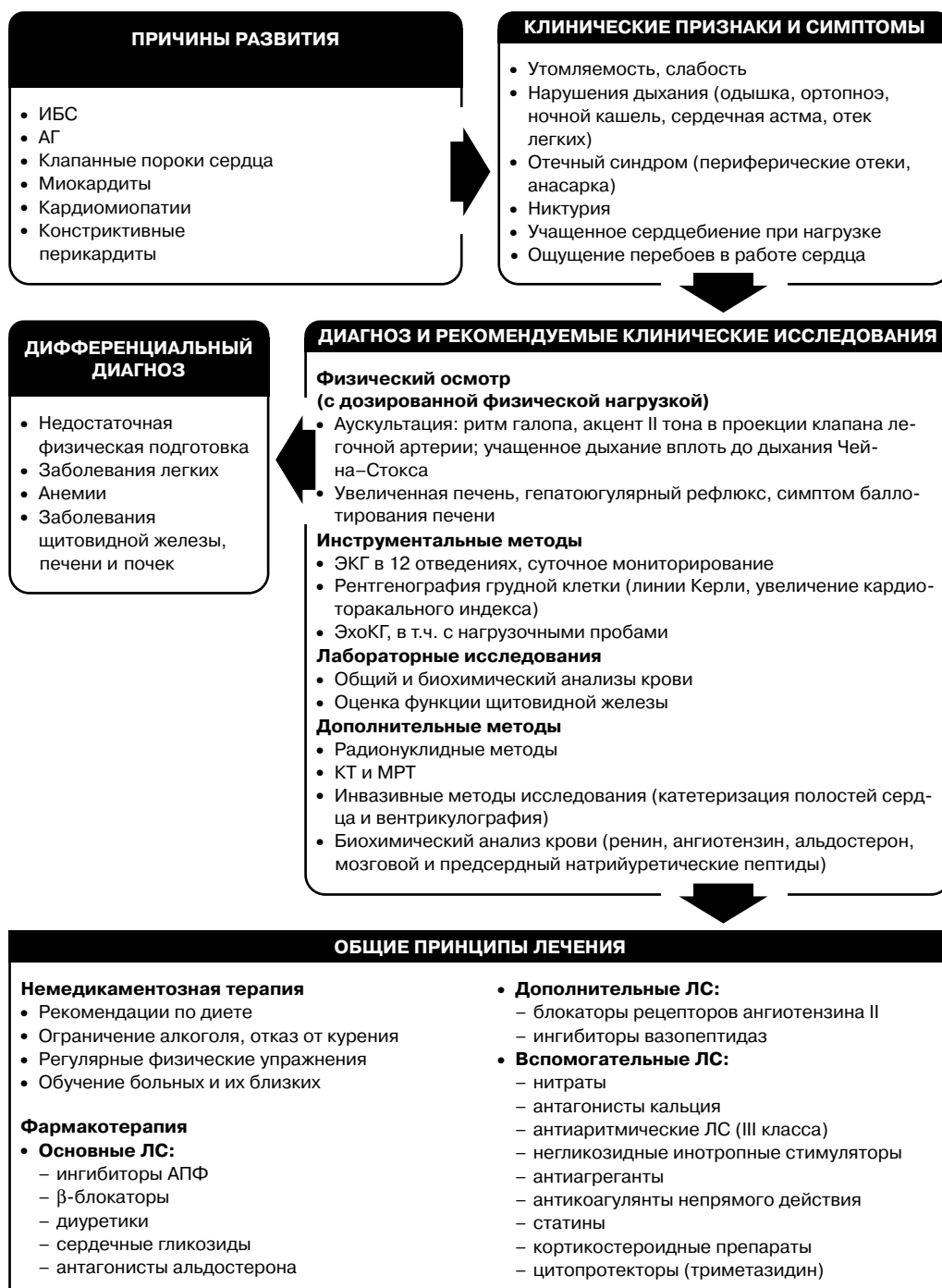
Острая СН чаще всего возникает при резком снижении сократительной способности миокарда в результате развития обширного инфаркта миокарда (ИМ), острого токсического поражения сердца, при разрыве стенок сердца и отрыве или надрыве створок клапанов. Кроме того, она может развиваться при резком повышении давления в большом (гипертонический криз) или малом (тромбоэмболия легочной артерии) круге кровообращения. Острая СН отмечается при выраженных тахи- и брадиаритмиях, а также при обострениях хронической СН. Клиническими проявлениями острой СН являются **кардиогенный шок** и **отек легких**, которые рассматриваются в гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца», гл. 21. «Инфаркт миокарда», гл. 27. «Нарушения ритма сердца».

Эпидемиология

Рост сердечно-сосудистой заболеваемости и общее старение населения приводят к постоянному увеличению числа больных с хронической СН. Распространен-

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

сердечная недостаточность



ность ее в неорганизованной популяции составляет 5,5% по «мягким» критериям или 2,3% по «жестким» критериям (исследование ЭПОХА, 2002).

Классификация

В классификации хронической СН, разработанной Обществом специалистов по сердечной недостаточности (2002), данное состояние подразделяют на стадии, которые могут изменяться только в сторону утяжеления, и функциональные классы, которые на фоне лечения могут меняться как в одну, так и в другую сторону.

Стадии хронической СН.

I стадия. Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция левого желудочка.

II стадия. Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.

III стадия. Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.

IV стадия. Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, печени, почек). Финальная стадия ремоделирования сердца и сосудов.

Функциональные классы хронической СН.

I ФК. Ограничения физической активности отсутствуют, привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

II ФК. Незначительное ограничение физической активности, в покое симпто-

мы хронической СН отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

III ФК. Заметное ограничение физической активности, в покое симптомы хронической СН отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов хронической СН.

IV ФК. Любая физическая активность вызывает чувство дискомфорта. Симптомы хронической СН наблюдаются в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

С учетом поражения того или иного отдела сердца хроническую СН делят на:

- **левожелудочковую хроническую СН**, проявляющуюся признаками застоя в малом круге кровообращения и возникающую у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), пороками митрального и аортального клапанов;
- **правожелудочковую хроническую СН**, проявляющуюся отеком нижних конечностей, застойным увеличением печени, асцитом, выпотом в плевральную полость и перикард, развивающуюся при пороках трехстворчатого клапана и легочном сердце.

Однако чаще всего врач сталкивается с **тотальной хронической СН** с преимущественным поражением левых или правых отделов сердца.

Кроме того, выделяют:

- **систолическую хроническую СН**, связанную с нарушением сократительной способности миокарда;
- **диастолическую хроническую СН**, связанную с нарушением наполнения ЛЖ (например, при рестриктивной кардиомиопатии, констриктивном перикардите или при выраженной концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ).

Однако чаще всего имеется комбинированное нарушение как сокращения, так и расслабления миокарда, и речь может идти только о преобладании того или иного процесса.

Этиология и патогенез

Основные причины развития хронической СН:

- ИБС с развитием диффузного атеросклеротического или постинфарктного кардиосклероза, особенно при формировании хронической аневризмы ЛЖ;
- артериальная гипертония;
- клапанные пороки сердца;
- миокардиты;
- кардиомиопатии (дилатационные, гипертрофические и рестриктивные);
- констриктивные перикардиты.

В молодом и детском возрасте основной причиной развития хронической СН являются врожденные пороки сердца и крупных сосудов, а также воспалительные заболевания мышцы сердца.

У молодых женщин, страдающих заболеваниями сердца, развитие хронической СН может провоцироваться беременностью. После родов, как правило, вновь наступает компенсация.

Выделяют также более редкие случаи хронической СН с высоким минутным объемом — при хронической анемии, тиреотоксикозе и артериовенозных шунтах.

Патогенез

Пусковым механизмом развития СН является снижение ударного и минутного объемов, что приводит к нарушению перфузии органов и тканей. Это происходит в результате:

- перегрузки сердца давлением (АГ, стеноз клапанных отверстий и т.д.);
- перегрузки сердца объемом (недостаточность клапанного аппарата сердца, врожденные пороки сердца со сбросом крови);
- первичного поражения сердца за счет снижения коронарного кровотока (ИБС);
- некоронарогенного повреждения миокарда (миокардиты, кардиомиопатии).

Нарушение перфузии органов и тканей в свою очередь приводит к активизации целого ряда важнейших нейрогуморальных систем.

Симпатико-адреналовая система

При нарушении гемодинамики она включается одной из первых. Ее действие, реализуемое в основном за счет гиперпродукции норадреналина, направлено на поддержание артериального давления при сниженном ударном выбросе. Это происходит благодаря интенсификации режима работы сердца (при этом отмечается повышение энергетических затрат) и сужения артериол, что еще больше усугубляет нарушения перфузии. В последнее время изучено непосредственное влияние симпатико-адреналовой системы на миокард. Оно обусловлено чрезмерной стимуляцией катехоламинами адренергических рецепторов и активизацией медленных кальциевых каналов циклическим АМФ. В дальнейшем возникает перегрузка митохондрий кальцием, что приводит к замедлению процессов рефосфорилирования АДФ и истощению запасов креатинфосфата и АТФ, т.е. дальнейшему нарушению процессов сокращения и расслабления миокарда. В результате активизации фосфолипаз и протеаз разрушается клеточная мембрана, что вместе с дефицитом энергии приводит к гибели кардиомиоцитов.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

Включение этой системы определяется рядом факторов: нарушением перфузии почек, снижением концентрации натрия в крови, нарушением чувствительности барорецепторов в афферентных артериолах почек и даже действием мочегонных препаратов. Активизация продукции ренина приводит к избыточному образованию ангиотензина I, который в свою очередь превращается в **ангиотензин II** с помощью ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II, накапливаясь в циркулирующей крови и тканях, приводит к дальнейшему сужению как артериол, так и венул, повышая тем самым пред- и посленагрузку, а также стимулирует развитие гипертрофии миокарда и мышечного слоя артериол. Среди возможных эффектов ангиотензина II следует отметить стимуляцию синтеза колла-

гена. Ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона. Последний в свою очередь приводит к повышенной реабсорбции натрия, задержке жидкости, росту экскреции калия и магния, развитию фиброзной ткани в миокарде и снижению эластичности сосудистой стенки.

Значительную роль в патогенезе хронической СН играют **антидиуретический гормон, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды**. Если первый в ответ на изменение осмолярности плазмы приводит к дальнейшей задержке в организме жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, появлению отеков, увеличению венозного возврата крови к сердцу и прогрессированию его дилатации, то вторые по своему биологическому действию являются антагонистами антидиуретического гормона. Синтезируясь и накапливаясь в специфических гранулах миокарда и поступая в циркулирующую кровь, они вызывают расширение сосудов за счет подавления сосудосуживающих эффектов норадреналина и ангиотензина II массивную, но непродолжительную полиурию и натрийурию. К сожалению, положительное действие предсердного и мозгового натрийуретических пептидов наблюдается только на ранних стадиях хронической СН. При более тяжелых стадиях хронической СН даже увеличение их концентрации в 4—10 раз не приводит к положительному эффекту в результате нарушения чувствительности периферических рецепторов, нарушения функции барорецепторов и повышения активности сосудосуживающих систем.

Естественно, что перечень нейрогуморальных сдвигов при СН не ограничивается описанным. Значительную роль играют зависимые от эндотелия факторы, опиоидная и глюкокортикоидная системы, интерлейкины и др.

С морфологической точки зрения универсальным проявлением хронической СН независимо от типа перегрузки или первичного поражения миокарда является **гипертрофия миокарда**. В ответ на повышение систолического и диастолического напряжения стенки сердца происхо-

дит увеличение массы митохондрий кардиомиоцитов для обеспечения повышенной потребности в АТФ. Затем увеличивается количество миофибрилл и саркомеров. Все это сопровождается ростом цитоскелета, увеличением содержания и изменением типа коллагена. Эти процессы происходят в результате активной репликации ДНК. Данный процесс регулируют некоторые нейрогуморальные системы, включая онкогены и фактор роста.

Характер развития гипертрофии миокарда может иметь некоторую специфику в зависимости от типа перегрузки. Так, при перегрузке объемом гипертрофия отдельного кардиомиоцита сопровождается увеличением его длины. На начальных этапах увеличивается количество саркомеров, что позволяет при ненарушенной сократимости миокарда поддерживать необходимый объем выброса, даже на фоне снижения амплитуды сердечных сокращений. Впоследствии удлинение кардиомиоцита происходит за счет «соскальзывания» миофибрилл, что в сочетании с отставанием увеличения числа капилляров приводит к дальнейшему снижению сократимости миокарда. Таким образом, для перегрузки объемом характерно одновременное развитие гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца.

При перегрузке сердца давлением развивается концентрическая гипертрофия миокарда, при которой преобладают процессы накопления мышечной массы при неизменной величине полости. Это позволяет развивать большее суммарное напряжение при неизменном напряжении на единицу массы миокарда. В дальнейшем увеличивается количество лизосом для удаления «обломков» клеток, растягивается саркоплазматическая сеть и место кардиомиоцитов занимает фиброзная ткань. Этот процесс также усугубляется относительным отставанием увеличения числа капилляров. На последних этапах декомпенсации нарастает дилатация полостей сердца.

При ИБС и после перенесенного ИМ развивается процесс, получивший название **«ремоделирование»**. При нем в зоне поражения развивается постинфарктный

рубец или аневризма, в интактных же отделах миокарда наблюдаются процессы гипертрофии отдельных кардиомиоцитов и увеличения их длины, что приводит к дилатации полости ЛЖ, который становится более сферичным, и гипертрофии интактных отделов миокарда.

При миокардитах и дилатационной кардиомиопатии наблюдается полиморфная картина, когда очаги фиброза чередуются с неповрежденными или малоповрежденными кардиомиоцитами без явных признаков гипертрофии.

При гипертрофической кардиомиопатии отмечаются выражено гипертрофированные миоциты с нарушенными органеллами, перемежающиеся зонами фиброза. Это явление может носить диффузный характер при концентрической форме кардиомиопатии либо отмечаться в определенной зоне желудочка (перегородка, верхушка, задняя стенка) при асимметрической форме кардиомиопатии.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления хронической СН включают **повышенную утомляемость, слабость, одышку, отечный синдром, никтурию**.

Чаще всего первым проявлением хронической СН становится **повышенная утомляемость**, которая, к сожалению, не привлекает внимания ни пациента, ни врача. Пациент начинает беспокоиться только когда обычная для него нагрузка вызывает учащение дыхания и требует остановки движения. По мере прогрессирования декомпенсации **одышку** вызывает все меньшая по интенсивности нагрузка, однако проводить прямую аналогию между выраженностью одышки при нагрузке и тяжестью хронической СН нецелесообразно.

Следующим проявлением нарушений дыхания при СН является **ортопноэ**. Оно представляет собой одышку в положении пациента лежа. В горизонтальном положении кровь в избыточном количестве поступает к сердцу, что обусловлено со-

хранной функцией правого желудочка. Пораженный ЛЖ не может полностью осуществлять насосную функцию. Это приводит к повышению венозного и капиллярного давления в малом круге кровообращения, интерстициальному отеку легких, повышению сопротивления дыхательных путей и развитию одышки. Она появляется через 2—3 мин после перехода в горизонтальное положение. Это заставляет пациента сесть, после чего симптомы быстро исчезают. Для профилактики ортопноэ больные вынуждены спать на большом количестве подушек. Одним из эквивалентов ортопноэ является **ночной кашель**.

Следующим дыхательным симптомом является **сердечная астма**. Она развивается чаще всего ночью, проявляется резко возникающим приступом интенсивной одышки, заставляет пациента немедленно сесть в постели или даже встать. В отличие от ортопноэ она может продолжаться несколько десятков минут, при этом в большинстве случаев требуется соответствующая терапия. Сердечная астма сопровождается чувством тревоги, пациенты боятся ложиться спать. Развитие сердечной астмы чаще всего связано с быстрым увеличением объема жидкости в грудной полости при положении пациента лежа, ночным снижением адренергической регуляции сердечной деятельности и активности дыхательного центра.

Наиболее выраженным проявлением нарушения дыхания при хронической СН является **отек легких** — самое грозное из осложнений, часто приводящее к смерти и обуславливающее необходимость в интенсивной терапии. Его клинические проявления включают вынужденное положение сидя, выраженную одышку, дыхание с участием вспомогательных дыхательных мышц, цианоз, похолодание кожных покровов, обильное потоотделение, иногда кашель с отделением пенистой мокроты розового цвета. У пациентов отмечаются тревога и страх смерти.

Периферические отеки при хронической СН появляются в конце дня и на начальных этапах декомпенсации сердечной деятельности располагаются в облас-

ти стоп и лодыжек. Далее они могут распространяться на икры и бедра. Невыраженные отеки могут проходить к утру после отдыха. У пациентов, длительно находящихся в постели, отеки чаще всего начинаются с области крестца. Максимальным их проявлением является **анасарка**, при которой отеки отмечаются в области нижних и верхних конечностей, живота, груди и лица.

На самых ранних стадиях хронической СН пациенты могут отмечать **никтурию** в результате недостаточной перфузии почек во время дневных нагрузок. В период ночного отдыха перфузия улучшается и диурез возрастает.

Среди других клинических проявлений хронической СН следует отметить жалобы на **учащенное сердцебиение** при нагрузке, **ощущение перебоев в работе сердца**, ряд жалоб астенического и неврологического характера.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клиническая картина при хронической СН достаточно разнообразна, но неспецифична. Поэтому диагноз ставится на основании результатов физического обследования и объективных критериев нарушения функции сердца.

Физическое обследование

Общий осмотр

На ранних стадиях хронической СН симптомы заболевания в покое отсутствуют, поэтому для их выявления необходимо применение дозированной физической нагрузки. При явных признаках декомпенсации сердечной деятельности достаточно поместить пациента в положение лежа на несколько минут, чтобы отчетливо выявить характерные клинические признаки. В терминальной стадии хронической СН больной находится в вынужденном положении, характерна выраженная одышка в покое; при этом часто больные кахектичны, их кожные покровы иктеричны, отмечается акроци-

аноз. Нередко определяются набухание шейных вен, отечный синдром различной степени.

Сердечно-сосудистая система

Данные перкуссии и аускультации сердца во многом зависят от заболевания, приведшего к развитию хронической СН. Тем не менее чаще всего по данным перкуссии сердца отмечается расширение его границ влево и/или вправо. Верхушечный толчок разлитой и ослабленный, может пальпироваться по передней подмышечной линии. Сердечный I тон чаще всего приглушен, на верхушке выслушивается протодиастолический трехчленный ритм (**ритм галопа**). Еще одним характерным аускультативным признаком является **акцент II тона в проекции клапана легочной артерии** как следствие развития легочной гипертензии. В остальном сердечные шумы определяются основным заболеванием.

Пульс пациента частый, слабого наполнения, возможно аритмичный. Если причиной развития хронической СН послужила не АГ, то АД обычно снижено. Систолическое АД не превышает 90—100 мм рт. ст., а пульсовое АД — 20 мм рт. ст.

Система органов дыхания

Характерны различные варианты учащенного дыхания вплоть до дыхания Чейна—Стокса, когда периоды учащенного дыхания сопровождаются периодами апноэ. Перкуторно легочный звук укорочен из-за интерстициального отека, могут определяться участки абсолютной тупости (в основном в нижних отделах легких) из-за развития гидроторакса. Кроме того, в нижних отделах легких выслушиваются крепитирующие или влажные хрипы.

Система органов пищеварения

При пальпации живота определяется увеличенная печень, нижний край которой закруглен и напряжен (при застойной печени), или острый и плотный (при кардиальном циррозе печени). При недостаточности трехстворчатого клапана определяется пульсация края печени. Кроме того, при пальпации можно определить

гепатоягулярный рефлюкс: набухание шейных вен при длительном, средней интенсивности надавливании в правом верхнем квадранте живота. При наличии свободной жидкости в брюшной полости выявляется **симптом баллотирования печени**.

Инструментальные методы диагностики

Задачи инструментального обследования:

- диагностика заболевания сердца, приведшего к развитию хронической СН;
- выявление непосредственной причины, приведшей к нарушению насосной функции той или иной камеры сердца;
- помощь в подборе адекватного патогенетического лечения;
- получение прогностической информации;
- определение исходного состояния пациента, на основании которого будет оцениваться эффективность проводимой терапии.

Основные методы инструментального обследования

ЭКГ в 12 общепринятых отведениях не является высокоинформативным методом диагностики хронической СН, однако позволяет получить дополнительную информацию, включая признаки:

- перенесенного ИМ (наличие патологических зубцов Q и снижение амплитуды зубцов R);
- гипертрофии ЛЖ (отмечаются при АГ, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях);
- перегрузки левого или правого предсердий;
- различных нарушений проводимости;
- брадиаритмии, мерцания или трепетания предсердий.

Суточное мониторирование ЭКГ значительно расширяет диагностические возможности метода.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет получить важную информацию о состоянии сердца и легких и судить о наличии:

- перераспределения кровотока в пользу верхних долей легких и увеличение ди-

аметра сосудов (свидетельство повышенного давления в легочных венах);

- интерстициального отека легких в случае прогрессирования хронической СН и дальнейшего повышения давления в малом круге кровообращения. При этом характерно образование **линий Керли**, обусловленных наличием жидкости в междолевых щелях и расширением лимфатических сосудов легких (лучше всего видны в реберно-диафрагмальном углу);
- альвеолярного отека легких (визуализируется как тень, распространяющаяся от корней легких);
- выпота в плевральной полости;
- кардиомегалии (распознается по увеличению поперечного размера сердца, либо по увеличению **кардиоторакального индекса** — отношению размера сердца к размеру грудной клетки);
- заболевания, приведшего к декомпенсации сердечной деятельности (увеличение предсердий при пороках сердца, аневризма ЛЖ, кальциноз створок клапанов, выпот в перикардальной полости).

Эхокардиография — надежный неинвазивный метод диагностики хронической СН и динамического контроля за пациентами, который позволяет:

- с высокой степенью достоверности диагностировать заболевания сердца или крупных сосудов, приведшие к декомпенсации сердечной деятельности (приобретенные или врожденные пороки сердца; обширные зоны гипо-, а-, или дискинезии ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ; дилатационная, гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия; поражение перикарда; пара- или внутрикардиальные образования; заболевания аорты и ее крупных ветвей);
- с помощью доплеровского сканирования определить тяжесть клапанного поражения сердца путем вычисления градиента давления в местах стенозирования (непрерывно-волновая доплерография), выраженность клапанной регургитации или сброса крови через шунты (цветное доплеровское картирование);

- определить размеры полостей сердца, толщину миокарда левого и правого желудочков, массу миокарда и, что особенно важно, показатели насосной функции сердца;
- оценить степень нарушения диастолического расслабления миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ позволяет отказаться от применения инвазивных методов исследования. Если размеры полостей сердца на различных стадиях хронической СН могут варьировать, то независимо от возраста, пола и этиологии заболевания снижение фракции выброса ЛЖ до уровня менее 40—45% свидетельствует о развитии декомпенсации сердечной деятельности. Причем это справедливо и для больных с перегрузкой сердца давлением, когда размеры сердца увеличиваются в меньшей степени, чем при других заболеваниях, а гипертрофия миокарда преобладает над дилатацией. Следует отметить, что при перегрузке ЛЖ объемом указанная закономерность прослеживается для эффективной, а не общей ФВ.

Нагрузочные пробы. Все перечисленное справедливо для хронической СН с развернутой клинической картиной. На ее ранних, доклинических стадиях размеры сердца и особенно ФВ не будут столь выражено превышать нормальные значения. При этом большую диагностическую роль приобретают **нагрузочные пробы**, среди которых наиболее распространена дозированная **проба на велоэргометре (велоэргометрия)** с постоянно возрастающей нагрузкой. При этом регистрируются ЭКГ, АД и определяются показатели центральной гемодинамики с помощью одного из неинвазивных методов (чаще всего ЭхоКГ). Следует отметить, что диагностика ранних стадий хронической СН на основании быстрого появления некоторых клинических симптомов (одышки, усталости, сердцебиения) и тахикардии при неадекватной нагрузке недопустима, так как это может быть следствием недостаточной физической подготовки у практически здорового человека. Говорить о ранних стадиях хронической СН следует только в тех случаях, когда при создаваемой физической нагрузке

отмечается увеличение не только конечного диастолического объема ЛЖ, но и в большей степени увеличение его конечного систолического объема, что ведет не к увеличению, а к снижению или отсутствию прироста ударного объема и ФВ. Помимо ЭхоКГ, могут применяться радионуклидная вентрикулография, исследование функции внешнего дыхания с определением анаэробного порога и определение давления заклинивания легочной артерии с помощью плавающего катетера Свана—Ганца.

Для оценки ФК хронической СН рекомендуются тесты с дозированной физической нагрузкой, самым простым и доступным из которых является **проба с 6-минутной ходьбой**.

Нагрузочная ЭхоКГ с добутамином приобретает особое место в обследовании больных с ишемической кардиомиопатией и хронической СН, так как позволяет оценить наличие жизнеспособного миокарда и выполнить операцию реваскуляризации даже в достаточно тяжелых случаях.

Основными методами лабораторного исследования являются:

- общий и биохимический анализы крови;
- оценка функции щитовидной железы.

Дополнительные методы обследования

Радионуклидные методы исследования позволяют оценить локальную сократимость ЛЖ, ФВ, конечные систолический и диастолический объемы, а также перфузию миокарда при ИБС. Применение ^{201}Tl при физических нагрузках и ряде фармакологических проб (с дипиридамом, аденозином, добутамином) позволяет выявить зоны обратимой ишемии, жизнеспособность которых может быть восстановлена после реваскуляризации.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография применяется при обследовании больных с СН только в крупных лечебных учреждениях, в основном в научных целях.

Инвазивные методы исследования (катетеризация полостей сердца и вен-

кулография) применяются в специализированных лечебных учреждениях для решения вопроса о проведении активного хирургического вмешательства при врожденных и приобретенных пороках сердца и магистральных сосудов, ИБС, внутрисердечных образованиях сердца и т.д. При этом производятся измерения давления в полостях сердца, осуществляется взятие крови с целью оценки ее газового состава, проводятся эндомиокардиальная биопсия, вентрикулография и электрофизиологические исследования при опасных для жизни и гемодинамически значимых желудочковых аритмиях.

Оценка концентраций ренина, ангиотензина, альдостерона, мозгового и предсердного натрийуретического пептидов в крови, играющих важную роль в патогенезе и диагностике хронической СН, определении ее прогноза и тактики лечения производится в лабораториях крупных лечебных учреждений.

Дифференциальный диагноз

Одышку, возникающую при проведении функциональных проб с физической нагрузкой, необходимо дифференцировать от одышки, обусловленной недостаточной физической подготовкой здорового человека или заболеваниями легких. Необходимость спать с приподнятым изголовьем из-за одышки, возникающей в горизонтальном положении, следует отличать от привычки некоторых здоровых людей спать именно в таком положении. Ночной кашель как один из эквивалентов ортопноэ, в отличие от кашля при заболеваниях легких, не является продуктивным и проходит при успешном лечении хронической СН.

Симптомы, сходные с симптомами хронической СН, могут появиться при анемии, заболеваниях щитовидной железы, печени и почек. Дифференциальная диагностика с данными заболеваниями проводится на основании результатов определения функции щитовидной железы, печени и почек, общего и биохимического анализов крови.

Общие принципы лечения

Немедикаментозная терапия

Диета. Больным с повышенной массой тела (особенно с ожирением), ИБС и гиперхолестеринемией показано снижение энергетической ценности и содержания животных жиров в рационе. Однако при выраженной кахексии требуется легко усваиваемая пища повышенной энергетической ценности.

Необходимо ограничивать потребление поваренной соли (в суточном рационе самих пищевых продуктов содержится 1,5—2 г поваренной соли, поэтому ее добавка не требуется) и жидкости (до 1,2—1,5 л).

Пациенты, получающие мочегонные средства, должны вести учет принятой и выделенной жидкости. Диета должна содержать достаточное количество животного и растительного белка, витаминов.

Рекомендуется употреблять в пищу продукты, содержащие калий (курага, урюк и т.д.).

Необходимо ограничить или полностью прекратить прием алкоголя из-за его непосредственного повреждающего действия на миокард и проаритмического эффекта, а также отказаться от курения.

Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности на протяжении 4—6 мес у больных со стабильным течением хронической СН способствуют снижению ФК хронической СН, увеличению максимального потребления кислорода и повышению толерантности к физической нагрузке. Показано, что физические тренировки, даже у больных с хронической СН и ФВ ЛЖ, равной 16%, значительно уменьшают выраженность клинических проявлений и активность симпатической нервной системы, одновременно повышая активность парасимпатической нервной системы. При этом прогрессирование СН замедляется, а прогноз улучшается.

Обучение больных и их близких является важным компонентом немедикаментозного воздействия. Эффект терапии в немалой степени зависит от осведомленности больного о своем заболевании, овла-

дения методами самоконтроля, готовности сотрудничать с врачом и сознательно участвовать в лечении.

Обучение больного необходимо начать в стационаре и продолжить в течение нескольких месяцев при амбулаторном наблюдении.

Фармакотерапия

Все ЛС, применяемые при лечении хронической СН, можно разделить на 3 группы в зависимости от степени доказанности эффективности их действия:

Группа 1. Основные ЛС, эффект которых доказан в длительных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях и которые рекомендованы именно для лечения хронической СН.

К ним относятся:

- **ингибиторы АПФ**. Показаны всем больным с хронической СН вне зависимости от ее этиологии и ФК;
- **β-блокаторы**. Это нейрогуморальные модуляторы, применяемые в сочетании с ингибиторами АПФ;
- **диуретики**. Показаны всем больным с клиническими признаками хронической СН, обусловленными избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- **сердечные гликозиды**. При синусовом ритме используются в малых дозах и с осторожностью, при фибрилляции предсердий (ФП) остаются ЛС выбора;
- **антагонисты альдостерона**. Применяются в сочетании с ингибиторами АПФ у больных с выраженной хронической СН.

Группа 2. Дополнительные ЛС, эффективность и безопасность которых показаны в отдельных крупных исследованиях, но требуют уточнения.

К ним относятся:

- **блокаторы рецепторов ангиотензина II**. Могут применяться при непереносимости ингибиторов АПФ;
- **ингибиторы вазопептидаз**. Омапатрилат — новый нейрогуморальный модулятор, превосходящий по эффективности ингибиторы АПФ. Его эффективность и безопасность требуют уточнения.

Группа 3. Вспомогательные ЛС, эффективность которых и влияние на прогноз хронической СН неизвестны или не дока-

заны. Их применение обусловлено определенными сопутствующими заболеваниями.

К ним относятся:

- **нитраты**. Применяются при сопутствующей ИБС;
- **антагонисты кальция**. Применяются при ИБС и стойкой АГ;
- **антиаритмические ЛС** (III класса). Применяются в основном при желудочковых аритмиях, опасных для жизни;
- **негликозидные инотропные стимуляторы**. Применяются при хронической СН с низким ударным выбросом и стойкой артериальной гипотонией;
- **антиагреганты**. Применяются для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;
- **антикоагулянты непрямого действия**. Применяются при риске развития тромбозомболических осложнений, особенно у больных с ФП, дилатацией полостей сердца, внутрисердечных тромбах, после протезирования клапанов сердца;
- **статины**. Применяются при гипер- и дислипопропротеидемиях;
- **глюкокортикоидные средства**. Применяются при стойкой артериальной гипотонии и вялотекущих воспалительных процессах в миокарде;
- **цитопротекторы** (триметазидин). Применяются для улучшения функционирования кардиомиоцитов при хронической СН на фоне ИБС.

Применение ЛС группы 1 (основных ЛС)

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ показаны всем больным с хронической СН. Абсолютным противопоказанием к их назначению являются непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий и беременность.

Сначала применяют низкие дозы ЛС, которые постепенно доводят до среднетерапевтических при подборе (один раз в 3—7 сут в зависимости от уровня АД). При скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин дозы всех ингибиторов

АПФ должны быть уменьшены в 2 раза, а при ее снижении до 30 мл/мин — на $\frac{3}{4}$.

*Каптоприл внутрь в начальной дозе 6,25 мг, постепенно повышая до 25–50 мг 2–3 р/сут (при тяжелой хронической СН кратность приема 3 р/сут), максимальная доза 150 мг/сут **или***

*Лизиноприл внутрь в начальной дозе 2,5 мг, постепенно повышая до 20 мг 1 р/сут, имеются сведения о применении доз до 35 мг/сут **или***

*Рамиприл внутрь в начальной дозе 1,25 мг, постепенно повышая до 5 мг 2 р/сут, максимальная доза 20 мг/сут **или***

*Фозиноприл внутрь в начальной дозе 2,5 мг, постепенно повышая до 10 мг 2 р/сут, максимальная доза 40 мг/сут **или***

Эналаприл внутрь в начальной дозе 2,5 мг, постепенно повышая до 10 мг 2 р/сут, максимальная доза 40 мг/сут.

ЛС с возможным положительным влиянием на прогноз:

*Периндоприл внутрь в начальной дозе 2 мг, постепенно повышая до 4 мг 1 р/сут, максимальная доза 8 мг/сут **или***

*Хинаприл внутрь в начальной дозе 5 мг, постепенно повышая до 10 мг 2 р/сут, максимальная доза 40 мг/сут **или***

Спираприл внутрь в начальной дозе 3 мг, постепенно повышая до 6 мг 1 р/сут.

Следует избегать одновременного назначения ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), так как при этом эффективность первых снижается, или калийсберегающих диуретиков в начале лечения (из-за опасности развития гиперкалиемии).

Применение β -блокаторов

β -блокаторы бисопролол, метопролол, карведилол, соталол снижают риск смерти за счет снижения частоты сердечных сокращений и потребления миокардом кислорода, что позволяет кардиомиоцитам восстанавливать сократи-

мость камер сердца и увеличивать сердечный выброс.

ББ показаны всем больным с хронической СН в отсутствие противопоказаний и назначаются только в сочетании с ингибиторами АПФ.

Лечение начинают с приема $\frac{1}{8}$ терапевтической дозы ЛС. Дозы увеличиваются медленно, не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД — один раз в 1 мес, до достижения терапевтической дозы.

*Бисопролол внутрь в начальной дозе 1,25 мг, постепенно повышая до 10 мг 1 р/сут **или***

*Карведилол внутрь в начальной дозе 3,125 мг, постепенно повышая до 25 мг 2 р/сут **или***

Метопролол (таблетки пролонгированного действия) внутрь в начальной дозе 12,5 мг, постепенно повышая до 200 мг 1 р/сут.

В комплексной терапии хронической СН у больных с мерцательной тахикардией возможно сочетание ББ с сердечными гликозидами. Комбинированное применение ББ и антагонистов кальция нежелательно.

Применение диуретиков

Диуретики применяют для устранения отеочного синдрома и улучшения клинического течения хронической СН. Правильно подобранная терапия данными ЛС позволяет уменьшить частоту госпитализаций. Следует помнить, что диуретики не замедляют прогрессирование хронической СН и не улучшают прогноз.

Лечение диуретиками начинают со слабейшего из эффективных у данного пациента препаратов. Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) и только в случае их неэффективности назначать более мощные петлевые диуретики (фуросемид, урегит, буметанид). Лечение следует начинать с малых доз, особенно у пациентов, ранее не принимавших мочегонные препараты, в последующем достигая максимально эффективной дозы. В активной фазе лечения превышение диуреза над объемом

выпитой жидкости должно составлять 1—2 л при снижении массы тела на 1 кг ежедневно. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным, а масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) применении поддерживающих доз препарата:

Буметанид внутрь утром натощак

*0,5—10 мг **или***

*Гидрохлоротиазид внутрь утром натощак 25—75 мг **или***

*Фуросемид внутрь утром натощак 20—500 мг **или***

Этакриновая кислота внутрь утром натощак 50—200 мг.

У больных с тяжелой хронической СН, длительно получавших петлевые диуретики, в качестве дополнительного ЛС для восстановления чувствительности к ним и рН мочи (вызывают метаболический ацидоз) используют ацетазоламид:

Ацетазоламид внутрь 250 мг

2—3 р/сут.

Препарат назначают на 3—4 сут с последующей отменой (перерывом) в лечении не менее чем на 2 нед.

Правила выбора диуретика:

- I ФК и II ФК без признаков застоя — диуретики не показаны;
- II ФК с признаками застоя — тиазидные диуретики;
- III ФК в стадию декомпенсации — петлевые (тиазидные) диуретики + антагонисты альдостерона в высоких дозах;
- III ФК при поддерживающем лечении — тиазидные (петлевые) диуретики + антагонисты альдостерона в низких дозах;
- IV ФК — петлевые диуретики + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид).

Использование сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды не улучшают прогноз больных с хронической СН и не замедляют прогрессирование процесса, однако уменьшают выраженность симптомов и частоту госпитализаций, а также повышают качество жизни. Выраженное положительное инотропное дей-

ствие ЛС отмечается только при использовании их в высоких дозах; это однако чревато развитием интоксикации и ухудшением прогноза заболевания. Поэтому дигоксин надо назначать в небольших дозах (до 0,25 мг/сут), когда он действует преимущественно как нейrogормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не провоцирует развитие нарушений ритма сердца:

■ Дигоксин внутрь 0,125 мг 1—2 р/сут.

При почечной недостаточности дозу дигоксина уменьшают пропорционально снижению клиренса креатинина.

При ФП дигоксин можно применять как ЛС выбора, при синусовом ритме — с осторожностью и только в сочетании с ингибиторами АПФ, ББ и диуретиками.

Дигоксин следует назначать с осторожностью при ИБС с признаками декомпенсации и приступами стенокардии.

Наилучший эффект достигается у больных с низкой ФВ, кардиомегалией и хронической СН неишемической этиологии.

Эффективно комбинированное применение сердечных гликозидов и ББ.

Антагонисты альдостерона

Эти ЛС применяют в сочетании с ингибиторами АПФ. При декомпенсации хронической СН спиронолактон применяют в высоких дозах до достижения компенсации, но не более 2—3 нед. Критерием эффективности действия препарата является увеличение диуреза, исчезновение сухости во рту и «печеночного» запаха изо рта.

*Спиронолактон внутрь 150—300 мг однократно утром или в 2 приема в первой половине дня (при декомпенсации хронической СН) **или***

Спиронолактон внутрь 25—50 мг однократно утром или в 2 приема в первой половине дня (при длительном лечении тяжелой хронической СН).

В дальнейшем для длительного лечения тяжелой хронической СН рекомендуется применение низких доз ЛС в сочетании с ингибиторами АПФ и ББ в качестве дополнительного нейrogормонального мо-

дулятора, позволяющего более полно блокировать РААС и улучшить течение процесса и прогноз при хронической СН.

Применение ЛС группы 2 (дополнительных ЛС)

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы рецепторов ангиотензина II — новый класс препаратов, полностью блокирующих эффекты РААС. Наряду с высокой эффективностью (данные ЛС не уступают по эффективности ингибиторам АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II характеризуются низкой частотой развития осложнений:

Валсартан внутрь в начальной дозе 40 мг 2 р/сут, постепенно повышая до максимальной 160 мг 2 р/сут

или

Лозартан внутрь в начальной дозе 25 мг 1 р/сут, постепенно повышая до 50 мг 1 р/сут, максимальная доза до 150 мг/сут.

Не рекомендовано комбинированное применение ингибиторов АПФ, ББ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Прием блокаторов рецепторов ангиотензина II в сочетании с ББ менее эффективен, чем традиционная комбинированная терапия ингибиторами АПФ и ББ.

Применение ЛС группы 3 (вспомогательных ЛС)

Нитраты

Эти ЛС не влияют на прогноз больных с хронической СН, а иногда даже ухудшают его (при пороках сердца). Кроме того, дополнительное применение нитратов может выраженно снижать АД, что не позволяет достигать оптимальных доз ингибиторов АПФ. Поэтому нитраты в комплексном лечении хронической СН должны применяться как можно реже. Показанием к применению нитратов является лишь выраженная стенокардия.

■ См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».

Антагонисты кальция

Амлодипин улучшает клиническую картину; это единственный из антагонистов кальция, достоверно не ухудшающий прогноз больных с хронической СН. Его применяют при сопутствующей стойкой АГ, стенокардии, выраженной клапанной (митральной или аортальной) регургитации, а также при сочетании хронической СН с легочной гипертензией.

■ Амлодипин внутрь до 5—10 мг 1 р/сут.

Антиаритмические ЛС

Используют у больных с хронической СН и опасными для жизни желудочковыми аритмиями, а также для поддержания синусового ритма при пароксизмальной ФП. Препараты I класса противопоказаны.

Амиодарон внутрь в насыщающей дозе 600—1200 мг/сут 1—2 нед, поддерживающая доза 200 мг 1 р/сут.

Прием амиодарона наиболее эффективен в случае его сочетанного применения с ББ.

В качестве альтернативного ЛС применяют соталол:

Соталол внутрь в начальной дозе 20 мг 2 р/сут, максимальная доза 160 мг 2 р/сут.

Адреномиметики

Используют при обострении хронической СН с низким ударным выбросом и стойкой артериальной гипотонией.

Применяют в виде коротких курсов терапии в тех случаях, когда применение основных ЛС для лечения хронической СН неэффективно или невозможно. Существует предположение, что даже кратковременное применение адреномиметиков может негативно сказаться на прогнозе больных с хронической СН, поэтому применение этих ЛС без крайней необходимости нецелесообразно.

Доза ЛС определяется клинической картиной, динамикой ЧСС, АД и СВ. Желательно, чтобы скорость инфузии была как можно меньше.

Допамин в дозах менее 5 мкг/кг × мин, наряду со стимулирующим влиянием на β₁-адренорецепторы (проявляется увеличением СВ, плавным повышением АД

и снижением давления заполнения ЛЖ), воздействует на дофаминовые рецепторы (сопровождается дилатацией почечных сосудов, увеличением диуреза и восстановлением реакции на мочегонные препараты):

Допамин в/в инфузионно
2,5—10 мкг/кг/мин.

Добутамин не дает описанных почечных эффектов, которые имеют решающее значение в лечении хронической СН:

Добутамин в/в инфузионно
2—10 мкг/кг/мин.

Антиагреганты

Применяют для вторичной профилактики ИМ у пациентов с хронической СН:

Ацетилсалициловая кислота внутрь
75 мг 1 р/сут.

В качестве альтернативного ЛС применяют клопидогрел:

Клопидогрел внутрь 75 мг 1 р/сут.

Антикоагулянты непрямого действия

Позволяют снизить риск развития тромбозомболических осложнений:

Аценокумарол внутрь 2—4 мг/сут (начальная доза); средняя поддерживающая доза 1—4 мг/сут **или**

Варфарин внутрь 2,5—5,0 мг/сут (начальная доза); средняя поддерживающая доза 2,5—10 мг/сут.

Средние поддерживающие дозы этих препаратов подбирают с учетом международного нормализованного отношения, значение которого должно составлять от 2,0 до 3,0.

Статины

Применяют по тем же показаниям и принципам, что у пациентов без симптомов хронической СН.

См. гл. 22. «Атеросклероз. Нарушения липидного обмена».

Глюкокортикоидные средства

ГКС можно назначать при стойкой артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), особенно при необходимости назначения ингибиторов АПФ и ББ, а также при вялотекущих воспалительных процессах в миокарде:

Преднизолон внутрь до 20 мг/сут.

Лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают до достижения оптимальных доз ингибиторов АПФ и/или ББ. В дальнейшем дозу ЛС медленно снижают по обычной методике.

Цитопротекторы

Триметазидин уменьшает выраженность сократительной дисфункции ишемизированного миокарда. Данные о клиническом применении при СН ограничены.

❖ **Милдронат** — аналог природного γ -бутиробетаина, благодаря своим свойствам является цитопротектором при ишемии различного генеза, он обуславливает сберегающее кислород действие, снижение периферического сосудистого сопротивления и предотвращение агрегации тромбоцитов.

Эффективность и безопасность препарата у больных с умеренно выраженной СН на фоне хронической ИБС была подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом, параллельном, рандомизированном клиническом исследовании.

В исследовании влияния Милдроната на дисфункцию миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной стенокардией в предоперационном и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования доказано, что добавление Милдроната к стандартной терапии приводит к уменьшению дисфункции миокарда левого желудочка и способствует восстановлению его сократимости.

Клиническая эффективность и отсутствие серьезных побочных эффектов позволяют рекомендовать широкое включение цитопротектора Милдроната в комплексную терапию пациентов с ХСН: по 0,5—1,0 г внутрь или в/в 5—10 мл (0,5 г/5 мл). Курс лечения: 4—6 недель.

Триметазидин внутрь 20 мг 3 р/сут
или

Триметазидин МВ внутрь 35 мг
2 р/сут хронической.

Оценка эффективности лечения

Об эффективном лечении свидетельствуют улучшение клинической картины, снижение ФК хронической СН, исчезновение отечного синдрома. Отдаленным свидетельством правильно проводимой терапии является отсутствие декомпенсаций хронической СН и повышение выживаемости.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Основные побочные эффекты ЛС, применяемых при лечении хронической СН.

- **Ингибиторы АПФ** — азотемия (приводит к отмене ЛС в 1—2% случаев, нехарактерна для фозиноприла), гиперкалиемия (1,5%), истинный сухой кашель (2—3%), артериальная гипотония (3—4%). Избежать чрезмерного снижения АД позволяют медленный подбор доз, исключение гиповолемии и отказ от использования других вазодилататоров.
- **ББ** — в начале лечения возможны переходящие артериальная гипотония и брадикардия. Кроме того, могут усугубиться симптомы хронической СН, особенно при применении слишком высоких начальных доз, слишком быстром увеличении дозы, начале лечения при сохраняющейся декомпенсации хронической СН. Для ее коррекции обычно достаточно увеличения доз диуретиков.
- **Диуретики** — в случае применения достаточно высоких доз тиазидных и петлевых диуретиков возможны гипокалиемия, гипомagneмизм, снижение толерантности к глюкозе. Использование спиронолактона может привести к развитию гиперкалиемии, нарастанию уровня креатинина в крови и гинекомастии (10% случаев).

- **Блокаторы рецепторов ангиотензина II** — редко артериальная гипотония, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (частота данных осложнений во многом зависит от правильности дозирования и контроля за состоянием больных, особенно в первые дни лечения).
- **Антагонисты кальция** — артериальная гипотония и задержка жидкости.
- **Антиаритмические ЛС. Амiodарон** — большое количество (до 40%) экстракардиальных побочных эффектов, из которых наиболее значимым является нарушение функции щитовидной железы. **Соталол** — брадикардия, иногда возникновение «пируэтной» желудочковой тахикардии.
- **Адреномиметики** — при увеличении доз возможны повышение АД, тахикардия, аритмии. Эти эффекты при хронической СН крайне нежелательны.
- **Антиагреганты, антикоагулянты непрямого действия** — кровотечения.
- **ГКС** — повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее распространенные ошибки при лечении хронической СН.

- Отказ от использования или применение недостаточно высоких доз ЛС, способных улучшить прогноз (если нет противопоказаний и непереносимости).
- Использование слишком высоких начальных доз ингибиторов АПФ, ББ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или слишком быстрое увеличение дозы.
- Отказ от применения ингибиторов АПФ и ББ при возникновении переходящей артериальной гипотонии, брадикардии или временного утяжеления симптомов хронической СН в начале лечения.
- Использование слишком высоких доз дигоксина.
- Отсутствие регулярного контроля уровней калия и креатинина в крови при использовании ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, спиронолактона.

- Назначение диуретиков эпизодически, особенно в высоких дозах.
- Применение ЛС, способных ухудшить течение хронической СН (НПВС, антиаритмических ЛС I класса, верапамила, дилтиазема, антагонистов кальция, трициклических антидепрессантов).

Прогноз

Продолжительность жизни больных с хронической СН во многом зависит от ее ФК: 3—4-летняя выживаемость больных с начальными признаками хронической

СН составляет 80%, с умеренно выраженной хронической СН — 60%, с тяжелой хронической СН — не более 30%.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В кн.: *Болезни органов кровообращения*. Под. ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 663—5.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. *Принципы рационального лечения сердечной недостаточности*. М.: Медиа Медика, 2000.



Применение цитопротектора Милдроната в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

При лечении больных с сердечной недостаточностью применяют такие вспомогательные лекарственные средства, как цитопротекторы¹. **Милдронат** — аналог природного γ -бутиробетаина (ГББ), снижая биосинтез эндогенного карнитина, замедляет перенос активных форм длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, предотвращая накопление опасных метаболитов свободных жирных кислот (СЖК) внутри митохондрий, предотвращая повреждение мембраны клеток. При этом он активирует альтернативные пути энергоснабжения, прежде всего гликолиз, и повышает использование химически связанного кислорода. Кроме этого, Милдронат, ингибируя превращение ГББ в карнитин, повышает в 10 раз концентрацию ГББ в крови. Свободный ГББ, связываясь с эндотелиальными рецепторами к ацетилхолину, индуцирует вазорелаксацию за счет активации NO-синтетазной системы. Благодаря своим свойствам, Милдронат обуславливает кислородосберегающее действие, снижает периферическое сопротивление и предотвращает агрегацию тромбоцитов².

В эксперименте было показано, что Милдронат благоприятно влияет на сократительную функцию миокарда³. Проведен ряд клинических исследований Милдроната по лечению сердечной недостаточности у больных ИБС^{4–7}. Эффективность и безопасность препарата у больных с умеренно выраженной СН на фоне хронической ИБС были подтверждены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном в четырех медицинских центрах. Препаратом сравнения был дигоксин. В рандомизированных группах оценивали клиническое состояние больных, фи-

зическую работоспособность, показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики после 6 недель лечения Милдронатом в суточной дозе 0,5 г, 1,0 г и 1,5 г и через 2—4 недели после отмены препарата⁸. Дигоксин был назначен в дозе 0,5 мг/сут. Для оценки переносимости Милдроната производили биохимические исследования крови (мочевина, креатинин, электролиты, билирубин, активность трансаминаз).

Сравнительный анализ эффективности Милдроната в суточной дозе 1,0 и 1,5 г и дигоксина показал, что лечение сопровождалось уменьшением клинической выраженности сердечной недостаточности, повышением физической работоспособности и сократительной способности миокарда у больных приблизительно в той же степени, что и использование дигоксина. Но у 30% пациентов, принимавших дигоксин, выполнение физической нагрузки более высокой мощности вызывало ишемию миокарда, чего не наблюдалось при лечении Милдронатом. При анализе толерантности к физической нагрузке было отмечено, что у пациентов, принимавших Милдронат (1,0 и 1,5 г/сут), спустя 2—4 недели после отмены препарата параметры физической работоспособности были выше, чем у пациентов, принимавших дигоксин. Проведенные биохимические тесты показали отсутствие у Милдроната нефро- и гепатотоксичности.

Прием Милдроната в суточной дозе 1,0—1,5 г способствовал снижению функционального класса сердечной недостаточности.

При изучении влияния Милдроната (750 мг/сут — первые три дня, затем 750 мг два раза в неделю) на дисфункцию миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной стенокардией в предоперационном периоде и после аортокоронар-

ного шунтирования было выявлено, что на фоне лечения Милдронатом снижался индекс нарушения локальной сократимости миокарда в первые 10—12 дней лечения. Общая продолжительность ишемии миокарда, по данным суточного мониторирования ЭКГ, снижалась на 28%. Также отмечалась тенденция к уменьшению частоты возникновения желудочковых нарушений ритма сердца, что объясняют снижением общей продолжительности ишемии.

Следовательно, добавление Милдроната к стандартной терапии приводит к уменьшению дисфункции миокарда левого желудочка и способствует восстановлению его сократимости.

Таким образом, подводя итог, можно сказать, что клиническая эффективность и отсутствие серьезных побочных эффектов позволяют рекомендовать широкое включение цитопротектора Милдроната в комплексную терапию пациентов с ХСН.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000.
2. Калвиньш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора — Милдроната. Эксперим. и клин. фармакотер., 1991; 7—14.
3. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенко П.М. и др. Гемодинамические эффекты Милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте. Экспер. и клин. фармакотер., 1991; 113—117.
4. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Клин. мед., 1999; 3: 41—43.
5. Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение Милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Клин. мед., 1990; 39—42.
6. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Грушко В.С. и др. Применение Милдроната при сердечной недостаточности у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Врачебное дело, 1989; 21—23.
7. Skarda I., Dzerve V., Klicare D. et al. Mildronate — a new drug for treatment of chronic heart failure. Scandinavian Cardiovasc J. 1997; Suppl 45: 22.
8. Skarda I., Klicare D., Dzerve V. et al. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate — an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of the Latvian academy of sciences. 2001; 55 (2—3): 73—78.

Глава 30. Кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия	434
Гипертрофическая кардиомиопатия	443
Рестриктивная кардиомиопатия	449

Кардиомиопатии (КМП) — заболевания миокарда, приводящие к развитию миокардиальной дисфункции.

Точная распространенность неизвестна, вероятно, она не превышает 1:2000—1:3000 населения.

В настоящее время чаще всего применяют клиническую классификацию кардиомиопатий (ВОЗ, 1995), построенную с учетом их ведущих патофизиологических механизмов (см. «Клиническая классификация кардиомиопатий»). Этиологическая классификация (ВОЗ, 1980, модифицированная с учетом данных ВОЗ, 1995), в основе которой лежит деление КМП по причинам/патогенетическим факторам (см. «Этиологическая классификация кардиомиопатий»), используется реже в связи с тем, что причины КМП нередко остаются невыясненными. Выделяют первичные КМП, причины развития которых неизвестны, и вторичные, развившиеся на фоне определенных заболеваний и состояний.

Клиническая классификация кардиомиопатий

- **Дилатационная кардиомиопатия** характеризуется дилатацией и нарушением сократимости левого желудочка (ЛЖ) или обоих желудочков.
- **Гипертрофическая кардиомиопатия** — типичным признаком служит гипертрофия ЛЖ и/или правого желудочков (ПЖ) сердца при сохраненной сократительной функции.
- **Рестриктивная кардиомиопатия** — характерно нарушение диастолического наполнения ЛЖ и/или ПЖ).
- **Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия** — прогрессирующее замещение миокарда ПЖ фиброзно-жировой тканью, приводящее к тяжелым аритмиям.
- **Неклассифицируемые кардиомиопатии.**

Этиологическая классификация кардиомиопатий

Первичные поражения миокарда.

- Идиопатические КМП.
- Семейные КМП.
- Эозинофильная эндомиокардиальная болезнь.
- Эндомиокардиальный фиброз.

Вторичные поражения миокарда («специфические» кардиомиопатии).

- Воспалительные КМП (в результате миокардита):
— инфекционные;

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

кардиомиопатии



- аутоиммунные;
 - идиопатические.
 - Ишемическая КМП — диффузные нарушения сократимости ЛЖ при выраженных изменениях коронарных артерий.
 - Гипертоническая КМП — при гипертрофии ЛЖ вследствие артериальной гипертензии в сочетании с признаками дилатационной (ДКМП) или рестриктивной кардиомиопатии (РКМП).
 - Метаболические КМП:
 - эндокринные (при гипер- или гипопункции функции щитовидной железы, сахарном диабете, феохромоцитоме, недостаточности коры надпочечников, акромегалии);
 - при наследственных болезнях накопления и инфильтративных процессах (включая гемохроматоз, болезнь накопления гликогена, синдром Хурлера, синдром Рефсума, болезнь Ниманна—Пика, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, болезнь Фабри);
 - при электролитных нарушениях (нарушениях обмена калия, кальция, фосфатов, магния);
 - при нарушениях питания (дефицит белка, тиамина, селена, карнитина);
 - при амилоидозе (первичном, вторичном, семейном и наследственном амилоидозе сердца, периодической болезни и старческом амилоидозе).
 - КМП при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка — СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, дерматомиозит).
 - КМП при нейромышечных заболеваниях (мышечные дистрофии Дюшенна, Бекера, миотонические дистрофии, атаксия Фридрейха и др.).
 - КМП при аллергических и токсических реакциях, обусловленных воздействием:
 - алкоголя;
 - радиоактивного излучения;
 - тяжелых металлов (свинец, ртуть);
 - производственных факторов (углеводороды, соединения мышьяка);
 - ЛС (амфетамины, доксорубин и другие антрациклиновые ЛС, митоксантрон, трициклические антидепрессанты, циклофосфамид, α -интерферон).
 - КМП при беременности (развивается в последний месяц беременности или в течение первых 3 мес после родов).
- К **чрезвычайно редким** относят такие КМП, как **аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия** (поражение миокарда, характеризующееся прогрессирующим замещением миокарда ПЖ, а затем и ЛЖ фиброзно-жировой тканью; проявляется различными аритмиями и внезапной смертью), а также некоторые **неклассифицируемые КМП**, которые нельзя отнести ни к одной из групп КМП (например, **фиброэластоз, некомпактный миокард, систолическая дисфункция с минимальной дилатацией и митохондриальные болезни**).
- Эти заболевания в данном разделе не рассматриваются.

Дилатационная кардиомиопатия

Указатель описаний ЛС

α - и β -адреномиметики

Амфетамин 595

Антикоагулянты

Варфарин

Варфарин Никомед 617

Гепарин натрий 626

Надропарин кальций 718

Ревипарин натрий

Фениндион 800

Эноксапарин натрий 839

Клексан 682

Витамины

Левокарнитин

Тиамин

Комплексообразующие ЛС

Дефероксамин

ЛС, влияющие

на электролитный обмен

Калия фосфат двухосновный

Калия фосфат одноосновный

Калия хлорид

Калия цитрат/калия бикарбонат

Кальция ацетат

Кальция глюбионат

Кальция цитрат

Магния лактат

Магния цитрат

Натрия фосфат двухосновный

Натрия фосфат одноосновный

Полистиросульфонат натрия

Микроэлементы

Селен

ДКМП — поражение миокарда, характеризующееся расширением ЛЖ или обоих желудочков сердца и нарушением сократительной функции миокарда.

Типичным признаком ДКМП служат кардиомегалия вследствие дилатации обоих желудочков сердца, сниженная фракция выброса и увеличенный конечный диастолический объем. Кроме того, отмечается уменьшение минутного объема сердца, что приводит к застойной сердечной недостаточности.

Эпидемиология

ДКМП является наиболее распространенной кардиомиопатией: заболеваемость составляет около 8 на 100 000 населения в год, распространенность — около 37 на 100 000 населения. Чаще болеют лица молодого и среднего возраста; соотношение больных мужчин и женщин 2—3:1.

Классификация

ДКМП входит в клиническую классификацию кардиомиопатий (см. выше).

Этиология

Причины ДКМП разнообразны.

☐ См. «Этиологическая классификация кардиомиопатий».

Более чем у 50% больных этиология ДКМП остается неизвестной. В таких случаях говорят о первичной, или идиопатической, ДКМП (однако при этом нельзя исключить роль миокардита, вызванного энтеровирусами, прежде всего Коксаки В и ЕСНО-вирусами¹). Доказанный вирусный миокардит служит причиной ДКМП примерно в 15—35% случаев, у 20% пациентов ДКМП развивается вследствие хронического злоупотребления алкоголем, причем истинная алкогольная кардиомиопатия обычно развивается при потреблении алкоголя в количестве, эквивалентном 100 мл этанола ежедневно в течение 20 лет. У 10—20% боль-

¹ ЕСНО-вирусы (англ. *enteric cytopathogenic human orphan virus*) — вирусы рода энтеровирусов, сем. пикорнавирусов; возбудители асептического менингита, вирусной диареи, респираторных заболеваний и конъюнктивитов у человека.

ных ДКМП заболевание имеет наследственный характер.

Патогенез

У $1/3$ больных обнаружение ДНК энтеровирусов в кардиомиоцитах позволяет предположить, что в основе заболевания лежит прямое повреждающее воздействие на миокард инфекционного агента с развитием миокардита. В ряде случаев обнаружение в крови больных ДКМП различных аутоантител (например, к β_1 -адренорецепторам кардиомиоцитов или миолемме) свидетельствует об аутоиммунном характере поражения миокарда.

Под действием повреждающих факторов (токсичные вещества, патогенные вирусы, клетки воспаления, антитела) часть кардиомиоцитов погибает и происходит компенсаторная гипертрофия оставшихся клеток. В результате на первых этапах заболевания сократительная функция сердца может оставаться нормальной при нарушении диастолического расслабления гипертрофированных кардиомиоцитов. Помимо гибели отдельных мышечных клеток возможно угнетение функции жизнеспособных кардиомиоцитов под действием медиаторов воспаления, например цитокинов. Это приводит к нарушению сократительной (систолической) функции сердца. Кроме того, различные повреждающие факторы стимулируют развитие фиброза миокарда, обуславливающего снижение его эластичности (т.е. нарушение диастолической функции) и последующую дилатацию полостей сердца.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание обычно развивается постепенно с неуклонно нарастающей одышки при физической нагрузке или в покое. Ведущими клиническими проявлениями служат симптомы **хронической левожелудочковой и/или правожелудочковой недостаточности** в сочетании с призна-

ками поражения сердечной мышцы и нарушениями ритма сердца (наджелудочковыми и желудочковыми). Иногда больные указывают на то, что заболели остро (как правило, при развитии ДКМП на фоне фибрилляции предсердий — ФП, гипертиреоза, тромбоэмболии ветвей легочной артерии или любого другого заболевания).

Практически постоянно больные отмечают:

- слабость, быструю утомляемость;
- усиленное или учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца;
- ноющие и тянущие боли или дискомфорт в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, не проходящие при приеме нитратов, длительностью до нескольких часов и дней.

Эти жалобы неспецифичны и могут встречаться при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний.

Признаки **недостаточности кровообращения в малом и/или большом круге кровообращения** включают:

- одышку при физической нагрузке и в покое;
- приступы сердечной астмы, ортопноэ;
- пароксизмальную ночную одышку, сухой кашель;
- акроцианоз, похолодание пальцев рук и ног;
- периферические отеки различной выраженности (от пастозности лодыжек до анасарки), возможны также гидроторакс, асцит;
- чувство тяжести в правом подреберье в результате увеличения печени и растяжения ее фиброзной оболочки (глиссоновой капсулы);
- никтuriю, уменьшение объема мочи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ДКМП ставят на основании **данных анамнеза** (семейный анамнез, ревматические, эндокринные заболевания, употребление алкоголя, кокаина, кардиотоксических ЛС, характер питания, прожи-

вание в Южной Америке, где распространен трипаносомоз, и т.д.), **клинических проявлений СН**, результатов **физического обследования**, данных **лабораторных анализов, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки**; в редких случаях прибегают к **катетеризации сердца и эндомикардиальной биопсии**. У ряда больных целесообразно проведение **коронарографии**.

Физическое обследование

Признаки недостаточности кровообращения в малом и/или большом круге кровообращения:

- влажные мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих легких при аускультации;
- набухание шейных вен, особенно в горизонтальном положении;
- гепатомегалия.

■ *См. также гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

Кроме того, у таких больных обнаруживают **признаки поражения сердечной мышцы:**

- приглушенный I тон сердца;
- диастолический ритм галопа;
- систолический шум на верхушке сердца, обусловленный появлением относительной недостаточности митрального клапана за счет дилатации ЛЖ;
- расширение границ сердечной тупости при перкуссии.

Лабораторные исследования

- При впервые выявленной кардиомегалии невыясненной этиологии целесообразно проведение комплексного серологического, иммунологического и биохимического исследования крови для исключения острого миокардита инфекционной и неинфекционной природы.

■ *См. гл. 31. «Миокардиты».*

- Обнаружение повышенных уровней креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракций (КФК-МВ) может свидетельствовать об остром миокардите или нейромышечном заболевании. При этом также необходимо исключить очаговые изменения миокарда вследствие ишемической болезни сердца.

- Повышенный уровень железа и трансферрина в крови может свидетельствовать о гемохроматозе как причине ДКМП.
- Гипонатриемия в сочетании с повышением уровней креатинина, азота мочевины (признаки нарушения функции почек), снижение уровней фибриногена, альбумина, холинэстеразы (признаки нарушения функции печени) свидетельствуют о выраженных нарушениях гемодинамики.

ЭКГ

Изменения ЭКГ разнообразны и неспецифичны. Они включают:

- различные нарушения ритма (возможны ФП, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия);
- нарушения проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса примерно в 20% случаев ДКМП, часто неспецифическое расширение комплекса QRS, удлинение интервала P—Q);
- признаки перегрузки/гипертрофии ЛЖ (замедленное нарастание амплитуды зубца R от отведения V₁ к отведению V₆, глубокие зубцы Q в отведениях V₅ и V₆) и левого предсердия;
- неспецифические изменения зубца T.

ЭхоКГ

Это основной метод обследования больных с кардиомегалией. При ДКМП эхокардиографическое исследование позволяет выявить дилатацию ЛЖ и ПЖ, нередко в сочетании с расширением предсердий, диффузное снижение сократимости ЛЖ (фракция выброса ЛЖ обычно менее 45—50%).

При помощи ЭхоКГ также исключают другие причины кардиомегалии (постинфарктный кардиосклероз и аневризму сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, экссудативный перикардит, гипертрофическую кардиомиопатию).

Допплеровская ЭхоКГ позволяет косвенно оценить внутрисердечную гемодинамику.

На ЭхоКГ можно также обнаружить пристеночные тромбы в предсердиях и

желудочках, формирование которых обусловлено замедлением тока крови и наличием турбулентных потоков за счет клапанной недостаточности. Наличие пристеночных тромбов повышает риск развития тромбоэмболий. Чреспищеводная ЭхоКГ значительно превосходит трансторакальную ЭхоКГ по чувствительности при выявлении внутрисердечных тромбов.

При всей своей простоте и скорости метод не всегда позволяет отличить ДКМП от перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), так как при ДКМП, как и при ИМ возможно выявление локальных нарушений сократимости ЛЖ.

Рентгенография органов грудной клетки

Обычно обнаруживают выраженное расширение сердечной тени, обусловленное **кардиомегалией**, на поздних стадиях заболевания выявляются признаки застоя в малом круге кровообращения.

Катетеризация сердца

Катетеризация левых отделов сердца позволяет оценить конечное диастолическое давление в полости ЛЖ, точно определить степень снижения минутного объема сердца и фракцию выброса. В связи с инвазивным характером и высокой стоимостью этот метод чаще используют при тяжелой декомпенсированной СН, для контроля проводимой терапии.

Эндомиокардиальная биопсия

При гистологическом исследовании изменения миокарда у больных ДКМП достаточно характерны, но не специфичны. Можно выявить истончение кардиомиоцитов, зазубренность их контуров, увеличение ядер, уменьшение количества миофибрилл. В зависимости от выраженности интерстициального фиброза выделяют **три типа ДКМП**: I тип — с отсутствием фиброза, II тип — с диффузным фиброзом, III тип — с фокальным фиброзом. Возможно также выявление вирусной ДНК или отложений иммунных комплексов в кардиомиоцитах. Этот метод не получил широкого распространения из-за

его инвазивного характера, высокой стоимости и отсутствия непосредственного влияния результатов на лечение и прогноз заболевания. Биопсия с последующим иммунологическим и вирусологическим исследованием в сомнительных случаях может позволить дифференцировать ДКМП от острого и хронического миокардита (однако, это исследование нередко не обнаруживает характерных изменений в миокарде даже при доказанном остром вирусном миокардите).

Единственным четким показанием к проведению эндомиокардиальной биопсии служит подозрение на реакцию отторжения трансплантата или кардиотоксическое действие антрациклинов. В остальном принятие решения о выполнении эндомиокардиальной биопсии, как правило, зависит от предполагаемого диагноза и того, насколько результаты исследования повлияют на дальнейшее лечение. Важное значение имеет выявление гигантоклеточного миокардита, саркоидоза, гиперэозинофильного синдрома, гемохроматоза и иногда других болезней накопления.

Коронарография

Это исследование позволяет исключить ИБС как причину развития ДКМП (при ИБС возможно улучшение систолической функции ЛЖ после восстановления коронарного кровотока).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика **идиопатической ДКМП** с целым рядом **кардиомиопатий, обусловленных воздействием известных факторов** (например, алкоголя, эндокринных заболеваний, дефицита витаминов и микроэлементов, терапии доксорубицином и другими антрациклинами, митоксантроном, трициклическими антидепрессантами и т.д.) имеет чрезвычайно важное значение, в связи с тем, что лечение, направленное на устранение причины КМП, может существенно улучшить состояние больных и в отдельных случаях привести к выздоровлению. При

этом особенно важно тщательно анализировать анамнез.

Дифференциальная диагностика ДКМП с **тяжелым миокардитом** основана на результатах эндомиокардиальной биопсии. Этот метод применяется редко в связи с ограниченной диагностической ценностью, инвазивным характером, а также тем, что результат биопсии обычно не оказывает существенного влияния на проводимое лечение.

Дифференциальную диагностику ДКМП с **пороками сердца, постинфарктным кардиосклерозом, перикардитом и другими заболеваниями, сопровождающимися развитием СН**, проводят с помощью ЭхоКГ.

Общие принципы лечения

При ДКМП любой этиологии пациентам следует ограничить физическую нагрузку (однако постельный режим показан только при выраженной декомпенсированной СН). Рекомендации по диете включают ограничение приема жидкости до 1500 мл/сут и поваренной соли (пищу не подсаливать).

Лечение больных проводят в зависимости от тяжести клинических проявлений по общим принципам, принятым при хронической СН.

■ *См. гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

При необходимости используют **антиаритмические средства** (см. гл. 27. «Нарушения ритма сердца»), при постельном режиме — **антикоагулянты прямого действия**:

Гепарин натрий п/к (обычно в подкожную клетчатку живота) по 1 мл (5000 ЕД) 2 р/сут в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Надропарин кальций п/к (обычно в подкожную клетчатку живота) 0,3 мл (2850 МЕ) 1 р/сут в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Ревипарин натрий п/к (обычно в подкожную клетчатку живота) 0,25 мл (1750 анти-Ха МЕ) 1 р/сут в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Эноксапарин натрий п/к (обычно в подкожную клетчатку живота) 0,2—0,4 мл (20—40 мг) 1 р/сут в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов.

Больным с ФП, тромбоэмболиями в анамнезе назначают **антикоагулянты непрямого действия**:

Варфарин внутрь 10 мг в 1—2 приема под ежедневным контролем МНО и/или ПИ, 2—4 сут.

Затем после достижения стабильного МНО 2,0—3,0 назначают:

Варфарин внутрь 2—10 мг 1 р/сут, длительно.

В качестве альтернативных ЛС применяют:

Фениндион внутрь по 30 мг 3—4 р/сут (под ежедневным контролем МНО), 2—3 сут.

Затем после достижения стабильного МНО 2,0—3,0:

Фениндион внутрь 30 мг 1—2 р/сут, длительно.

Поддерживающую дозу антикоагулянтов непрямого действия определяют индивидуально на основании величины МНО. После достижения стабильной величины МНО свертываемость крови контролируют каждые 4—6 нед.

Установление причины ДКМП позволяет проводить этиотропное лечение.

Этиотропная терапия

Воспалительные КМП (в результате миокардита)

■ *Лечение основного заболевания см. гл. 31. «Миокардиты».*

Ишемическая КМП

■ *Лечение основного заболевания см. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».*

Гипертоническая КМП

■ Лечение основного заболевания см. гл. 23. «Артериальная гипертензия. Гипертоническая болезнь».

Метаболические КМП

Эндокринные (при гипер- или гипofункции функции щитовидной железы, сахарном диабете, феохромоцитоме, недостаточности коры надпочечников, акромегалии): лечение основного заболевания.

Наследственные болезни накопления и инфильтративных процессы (гемохроматоз, болезнь накопления гликогена, синдром Хурлера, синдром Рефсума, болезнь Ниманна—Пика, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, болезнь Фабри): обычно только симптоматическая терапия. При гемохроматозе возможно применение дефероксамина — **комплексобразующего ЛС**, связывающего и выводящего ионы железа, в сочетании с кровопусканиями:

Дефероксамин в/м 50 мг/кг (максимум 1 г) каждые 4 ч, длительно под контролем уровня железа в крови.

В тяжелых случаях:

Дефероксамин в/в со скоростью 15 мг/кг/ч и менее (в суточной дозе 6 г и менее) длительно **или**

Дефероксамин п/к 30—50 мг/кг/сут, длительно в течение 10—12 ч ночью с помощью инфузионного насоса.

Подкожный путь введения с помощью инфузионных насосов позволяет вывести в 2—3 раза больше железа, чем при внутривенной инфузии таких же доз дефероксамина. Дозу препарата корректируют в зависимости от уровня железа в крови, скорости его экскреции и количества железа, связанного дефероксамином.

Электролитные нарушения (нарушения обмена калия, дефиците кальция, фосфатов, магния): проводят коррекцию уровня калия в крови, назначают препараты кальция, фосфатов, магния.

При гипокалиемии:

Калия хлорид внутрь 40—100 мэкв/сут (рассчитывают по калию) длительно под контролем уровня калия в крови **или**

Калия цитрат + калия бикарбонат внутрь 40—100 мэкв/сут (рассчитывают по калию) длительно под контролем уровня калия в крови.

После нормализации уровня калия в крови:

Калия хлорид внутрь 16—24 мэкв/сут длительно **или**
Калия цитрат + калия бикарбонат внутрь 16—24 мэкв/сут длительно.

При гипомagneмией:

Магния лактат внутрь 240 мг (рассчитывают по магнию) 1—2 р/сут длительно под контролем уровня магния в крови **или**
Магния цитрат внутрь 240 мг (рассчитывают по магнию) 1—2 р/сут длительно под контролем уровня магния в крови.

При гипофосфатемии:

Натрия фосфат одноосновный внутрь по 0,5—1,0 г (рассчитывают по фосфату) 2—3 р/сут длительно под контролем уровня фосфата в крови (растворять в воде) **или**

Калия фосфат одноосновный внутрь по 0,5—1,0 г (рассчитывают по фосфату) 2—3 р/сут длительно под контролем уровня фосфата в крови (растворять в воде) **или**

Натрия фосфат двухосновный внутрь по 0,5—1,0 г (рассчитывают по фосфату) 2—3 р/сут длительно под контролем уровня фосфата в крови (растворять в воде) **или**

Калия фосфат двухосновный внутрь по 0,5—1,0 г (рассчитывают по фосфату) 2—3 р/сут длительно под контролем уровня фосфата в крови (растворять в воде).

После нормализации уровня фосфата в крови:

Натрия фосфат одноосновный внутрь 0,3—0,5 г (рассчитывают по фосфату) 1 р/сут длительно (растворять в воде) **или**

Калия фосфат одноосновный внутрь 0,3—0,5 г (рассчитывают по фосфату) 1 р/сут длительно (растворять в воде) **или**

Натрия фосфат двухосновный внутрь 0,3—0,5 г (рассчитывают по фосфату) 1 р/сут длительно (растворять в воде) **или**

Калия фосфат двухосновный внутрь 0,3—0,5 г (рассчитывают по фосфату) 1 р/сут длительно (растворять в воде).

При гипокальциемии:

Кальция ацетат внутрь 800—1200 мг/сут (рассчитывают по кальцию) в 2—3 приема длительно под контролем уровня кальция в крови **или**

Кальция глюконат внутрь 800—1200 мг/сут (рассчитывают по кальцию) в 2—3 приема длительно под контролем уровня кальция в крови **или**

Кальция цитрат внутрь 800—1200 мг/сут (рассчитывают по кальцию) в 2—3 приема длительно под контролем уровня кальция в крови.

При выраженной гипокальциемии в начале возможно использование более высоких доз ЛС; их определяют индивидуально в зависимости от уровня кальция в крови. Рефрактерная к лечению гипокальциемия может свидетельствовать о сопутствующей гипомagneмнии. В таком случае необходимо одновременная коррекция гипокальциемии и гипомagneмнии.

При гиперкалиемии:

Полистиролсульфонат натрия внутрь по 15—40 г 1—4 р/сут под контролем уровня калия в крови до достижения уровня калия 4 мэкв/л и менее.

После достижения уровня калия в крови 4 мэкв/л и менее прием препарата можно прекратить.

Нарушения питания (дефицит белка, тиамина, селена, карнитина): необходимо

восполнение дефицита белка, тиамина, селена, карнитина. При дефиците белка целесообразно прежде всего прибегнуть к диете.

При дефиците тиамина:

Тиамин в/в 50—100 мг однократно.

Затем:

Тиамин внутрь 25 мг 1 р/сут, 14 сут.

В дальнейшем следует обеспечить достаточное поступление тиамина с пищей.

При дефиците селена:

Селен внутрь 100 мкг 1 р/сут, длительно.

При дефиците карнитина:

Левокарнитин внутрь 50—100 мг/кг/сут (максимальная доза 3 г/сут), длительно.

Амилоидоз (первичный, вторичный, семейный и наследственный амилоидоз сердца, периодическая болезнь и старческий амилоидоз): обычно проводят только симптоматическое лечение.

КМП при ревматических болезнях

При СКВ, узелковом периартериите, ревматоидном артрите, системной склеродермии, дерматомиозите, при инфильтративных процессах и гранулематозах (саркоидоз, лейкозы) проводят лечение основного заболевания. При саркоидозе даже эффективная терапия ГКС обычно не влияет на изменения в миокарде. При тяжелом поражении сердца у больных с саркоидозом нередко развиваются тяжелые аритмии и блокады, обуславливающие необходимость в установке электрокардиостимулятора или внутрисердечного кардиовертера-дефибриллятора.

КМП при нейромышечных заболеваниях

При мышечных дистрофиях Дюшенна, Бекера, миотонических дистрофиях, атаксии Фридрейха и др. показана симптоматическая терапия.

КМП при аллергических и токсических реакциях

При КМП, вызванной реакциями на алкоголь, радиоактивное излучение, тяжелые металлы, углеводороды, соединения

мышьяка, амфетамины, доксорубин и другие антрациклиновые ЛС, митоксантрон, трициклические антидепрессанты, циклофосамид, α -интерферон, необходимо устранение причины ДКМП.

КМП при беременности

При КМП, развившейся в последний месяц беременности или в течение первых 3 мес после родов), показано симптоматическое лечение. Даже в случае исчезновения симптомов СН в дальнейшем целесообразна стерилизация, так как существует высокий риск развития ДКМП при последующих беременностях.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективного лечения ДКМП:

- отсутствие прогрессирования СН, расширения камер сердца и снижения фракции выброса левого желудочка;
- отсутствие осложнений ДКМП (тромбоэмболий и опасных для жизни нарушений сердечного ритма);
- удовлетворительные переносимость физической нагрузки (определенная с помощью тредмил-теста, велоэргометрии или пробы с 6-минутной ходьбой) и качество жизни больных.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с калийсберегающими диуретиками в рамках лечения хронической СН нередко вызывает гиперкалиемию. В большинстве случаев уровень калия в крови не превышает 5,5 мэкв/л, и прекращение приема препаратов не требуется. У пациентов пожилого и старческого возраста возрастает риск развития более выраженной гиперкалиемии (более 5,5 мэкв/л). В таком случае следует отменить ЛС обеих групп. В случае необходимости возобновления приема данных ЛС их применяют отдельно, в уменьшенных дозах, под контролем уровня калия в крови.

Лечение аритмий при ДКМП сопряжено с высоким риском появления аритмогенного эффекта антиаритмических средств. Кроме того, при назначении ЛС данной группы следует помнить о том, что большинство из них вызывают дальнейшее снижение сократительной способности миокарда.

Применение диуретиков, ингибиторов АПФ и β -блокаторов при ДКМП для лечения СН может приводить к усугублению имеющейся артериальной гипотонии. Поэтому при назначении ингибиторов АПФ и ББ прибегают к медленному повышению доз препаратов, с достижением целевой дозы в течение нескольких недель или месяцев.

Бесконтрольное применение диуретиков для лечения СН может вызывать развитие гипокалиемии и гипомagneмии, что повышает риск появления аритмий, в том числе опасных для жизни. Кроме того, возможно развитие гипонатриемии — одной из наиболее частых причин рефрактерности к мочегонным препаратам.

Применение сердечных гликозидов у больных ДКМП сопряжено с повышенным риском развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, особенно на фоне гипокалиемии.

У больных ишемической ДКМП одновременное применение ацетилсалициловой кислоты (в качестве антиагреганта) и ингибиторов АПФ может сопровождаться снижением положительного влияния ингибиторов АПФ на выживаемость. Это данные не являются достоверно подтвержденными; тем не менее при выраженной СН целесообразно не назначать ацетилсалициловую кислоту без веских показаний.

Применение препаратов ионообменных смол для лечения гиперкалиемии сопряжено с риском развития гипернатриемии, которая может привести к усугублению симптомов СН.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение профилактической антиаритмической терапии при желудочко-

вых нарушениях ритма (желудочковой экстрасистолы и неустойчивой желудочковой тахикардии) при СН не приводит к повышению выживаемости, но может даже повышать уровень смертности (за исключением лечения амиодароном).

Применение кардиотоников негликозидной природы (например, милринона) также может сопровождаться значительным повышением смертности.

Применение высоких доз калийсберегающих диуретиков (100 мг/сут и более) сопряжено с повышенным риском развития гиперкалиемии. Для достижения клинического эффекта обычно достаточно назначения данных ЛС в низких дозах (25—50 мг).

Прогноз

Если диагноз ДКМП поставлен на ранних стадиях заболевания, примерно у 50% больных можно добиться значительного улучшения состояния. Напротив,

при поздней диагностике чрезвычайно трудно уменьшить выраженность симптомов.

При идиопатической ДКМП 10-летняя выживаемость (даже при проведении адекватной терапии) составляет около 10—20%. Годичная летальность достигает 10%. Основным фактором неблагоприятного прогноза служит низкая фракция выброса ЛЖ на момент диагностики заболевания.

При ДКМП, развившейся на фоне беременности, выздоровление наступает у 50% больных; стойкая левожелудочковая недостаточность развивается у 30% больных; у 20% беременных ДКМП приводит к смерти. Прогноз особенно неблагоприятный при дилатации ЛЖ в течение 6 мес и более. Даже после полного выздоровления сохраняется повышенный риск развития кардиомиопатии во время следующей беременности.

После трансплантации сердца, выполненной по поводу ДКМП, 3-летняя выживаемость достигает 70%.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Указатель описаний ЛС

Антагонисты кальция

Верапамил	619
Дилтиазем	645
Диазем	638

Антиаритмические ЛС

Амиодарон	588

β-блокаторы

Атенолол	599
Ацебутолол	
Метопролол	706
Метокард	704
Пропранолол	762

ГКМП — поражение миокарда, характеризующееся гипертрофией ЛЖ и/или ПЖ, чаще асимметричной, с распространением на межжелудочковую перегородку (МЖП).

Эпидемиология

ГКМП — относительно редкое заболевание. Распространенность составляет 2—20:10 000 населения. Для идиопатической ГКМП типично раннее начало (нередко в течение первых 10 лет жизни). Половые различия в заболеваемости не выявлены.

Классификация

В зависимости от наличия или отсутствия обструкции выносящего тракта ЛЖ ГКМП делят на:

- **гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию** или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (25% случаев);
- **гипертрофическую необструктивную кардиомиопатию** (75% случаев).

Этиология

В 50% случаев выявляется **семейная форма ГКМП**. Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. В последние годы выявлен ряд генов, мутации которых приводят к развитию семейной ГКМП. Известны следующие **локализации мутаций и гены, ответственные за развитие ГКМП**:

Локализация	Ген
14q11—q13	Тяжелая цепь β-миозина (40% случаев)
1q3	Тропонин Т (15%)
15q2	α-тропомиозин (5%)
11p13—q13	Связывающий миозин белок С (15%)

Помимо семейной формы, выделяют **гипертоническую ГКМП пожилых** и **спорадическую форму ГКМП**.

Патогенез

Для ГКМП характерны локальное или диффузное беспорядочное расположение кардиомиоцитов, заме-

щение мышечной ткани фиброзной, утолщение стенок интрамуральных коронарных артерий. Неупорядоченная гипертрофия кардиомиоцитов характеризуется разнонаправленным расположением миофибрилл с появлением необычных связей между отдельными кардиомиоцитами. Очаги фиброза представлены беспорядочно переплетающимися пучками грубых коллагеновых волокон. Существенно нарушена структура симпатической иннервации сердца. Кардиомиоциты перегружены кальцием, что значительно нарушает их способность к расслаблению.

Основными патофизиологическими признаками заболевания служат выраженное снижение эластичности миокарда и диастолическая дисфункция. В тяжелых случаях наполнение ЛЖ нарушено по рестриктивному типу.

При обструктивной форме ГКМП сужение выносящего тракта ЛЖ в конце диастолы (за счет асимметричной гипертрофии МЖП и движения вперед передней створки митрального клапана) создает градиент давления внутри ЛЖ. Градиент увеличивается при уменьшении полости ЛЖ (например, при тахикардии или/и уменьшении преднагрузки вследствие приема нитратов, диуретиков, при натуживании во время пробы Вальсальвы), увеличении сократимости ЛЖ (например, при назначении инотропных средств) и уменьшении посленагрузки (например, под действием вазодилататоров).

Клинические признаки и симптомы

При умеренно выраженной обструкции выносящего тракта ЛЖ **клинические проявления отсутствуют**. К сожалению, первым клиническим проявлением заболевания может быть **внезапная смерть**, обычно у детей или молодых людей, чаще во время и после физической нагрузки. У большинства больных ГКМП диагноз устанавливают при случайном обследовании.

Самой частой жалобой является **одышка**, обусловленная нарушением диастолического наполнения ЛЖ, приводящим к повышению диастолического давления в ЛЖ и ЛП. Кроме того, отмечают слабость, утомляемость, головокружение, перебои в работе сердца, нередко обмороки и предобморочные состояния. Выраженность симптомов не зависит от степени обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Возможны атипичные боли в груди и типичные приступы стенокардии, часто в отсутствие ИБС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ГКМП ставят на основании **семейного анамнеза** (в том числе анамнеза внезапной смерти родственников в молодом возрасте), **клинической картины**, результатов физического обследования, данных **ЭКГ** (включая **холтеровское мониторирование ЭКГ**) и прежде всего **ЭхоКГ**. В отдельных случаях прибегают к сцинтиграфии миокарда и инвазивным методам диагностики (**катетеризация сердца, коронарография, биопсия миокарда**).

Физическое обследование

При **осмотре** почти всегда обнаруживают признаки сердечной патологии:

- дикротический пульс на сонной артерии;
- двойной верхушечный толчок;
- систолическое дрожание вдоль левого края грудины (у 30% больных);
- веретеновидный систолический шум по левому краю грудины (шум изгнания) без проведения, усиливающийся при физической нагрузке или пробе Вальсальвы (в результате которых уменьшается размер ЛЖ и, следовательно, увеличивается выраженность обструкции выносящего тракта ЛЖ);
- возможно выслушивание IV тона сердца (за счет повышенной нагрузки на предсердия).

Нередко можно выявить нарушения ритма сердца.

ЭКГ и холтеровское мониторирование ЭКГ

Электрокардиографическая картина неспецифична. Типичные изменения включают:

- признаки гипертрофии ЛЖ (нередко у таких больных подозревают ИМ из-за наличия обусловленных гипертрофией миокарда глубоких зубцов Q и отрицательных зубцов T в отведениях II, III, aVF или левых грудных отведениях);
- блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса (у 25% больных);
- удлинённый интервал $Q-T$ (у 40% больных);
- различные желудочковые нарушения ритма.

Выявление желудочковых аритмий при холтеровском мониторировании ЭКГ проводят с целью определения прогноза заболевания.

ЭхоКГ

Наиболее быстрый, простой и информативный метод диагностики ГКМП. Позволяет выявить:

- асимметричный характер гипертрофии ЛЖ и сужение полости ЛЖ (критерием асимметричной гипертрофии ЛЖ служит отношение толщины МЖП и задней стенки левого желудочка более 1,6:1; при этом толщина МЖП и задней стенки ЛЖ более 13 мм);
- при обструктивной ГКМП — удлинение передней створки митрального клапана и ее систолическое движение в сторону МЖП, сужение выносящего тракта ЛЖ в систолу (приобретает форму песочных часов) и преждевременное мезосистолическое прикрытие аортального клапана;
- при необструктивной ГКМП — характер гипертрофии сердца (например, верхушечный вариант гипертрофии).

Допплеровская ЭхоКГ позволяет измерить градиент давления в выносящем тракте ЛЖ при обструктивной ГКМП.

Сцинтиграфия миокарда

Сцинтиграфия с ^{201}Tl нередко позволяет выявить нарушения перфузии миокарда даже в отсутствие приступов стенокар-

дии. Данное исследование применяют редко из-за низкой специфичности.

Катетеризация сердца

При катетеризации левых отделов сердца у больных ГКМП можно выявить повышенное конечное диастолическое давление в ЛЖ, обусловленное снижением растяжимости гипертрофированного миокарда в диастолу. Также возможна точная оценка градиента давления в выносящем тракте ЛЖ. Этот инвазивный и дорогостоящий метод используется только в исследовательских целях.

Биопсия миокарда

Гистологическое исследование позволяет выявить гипертрофию кардиомиоцитов, характерное для ГКМП беспорядочное расположение кардиомиоцитов и миофибрилл, интерстициальный фиброз, увеличение числа митохондрий, утолщение внутренней оболочки мелких коронарных артерий. Этот метод также практически не используется в обычной клинической практике.

Коронарография

Данное исследование проводят для исключения или подтверждения наличия ИБС у больных с приступами стенокардии или перед оперативным лечением ГКМП.

Дифференциальный диагноз

ГКМП необходимо дифференцировать от гипертрофии миокарда на фоне пороков сердца (например, при стенозе устья аорты). Для этой цели используют ЭхоКГ.

Общие принципы лечения

Больным ГКМП необходимо избегать тяжелой физической нагрузки в связи с риском внезапной смерти. Повседневные нагрузки не ограничивают.

Всем больным ГКМП показана профилактика инфекционного эндокардита.

■ См. гл. 33. «Инфекционные эндокардиты».

В отсутствие жалоб и тяжелых аритмий ЛС не назначают.

Наличие клинических проявлений обструктивной ГКМП является показанием к назначению препаратов, уменьшающих градиент давления в ЛЖ (антагонисты кальция), β-блокаторов.

При тяжелой ГКМП, сопровождающейся нарушением систолической функции ЛЖ, лечение проводят в соответствии с общими принципами терапии СН в зависимости от тяжести клинических проявлений.

■ См. гл. 29. «Сердечная недостаточность».

При наличии у больных ГКМП желудочковых аритмий прибегают к антиаритмической терапии. Больным с опасными для жизни желудочковыми аритмиями, а также пережившим остановку кровообращения показана установка внутрисердечного кардиовертера-дефибрилятора.

Целесообразно обследование родственников пациента с целью выявления семейных случаев заболевания.

В отсутствие эффекта от консервативного лечения прибегают к двухкамерной ЭКС с коротким АВ-интервалом или к хирургической коррекции обструктивной ГКМП (чаще всего выполняют трансортальную подклапанную миэктомию и/или протезирование митрального клапана). Оперативное лечение показано только больным с выраженной клинической картиной.

При клинических проявлениях обструктивной ГКМП (обмороки, одышка при нагрузке, головокружения) и нормальной систолической функции ЛЖ назначают **антагонисты кальция** — верапамил, дилтиазем или **ББ** для улучшения диастолического расслабления и уменьшения градиента давления в выносящем тракте ЛЖ.

ЛС выбора:

Верапамил внутрь по 40—160 мг
3 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния
или

Пропранолол внутрь по 40—160 мг
2—3 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния.

Верапамил улучшает состояние большинства больных, что обусловлено, прежде всего, увеличением диастолического наполнения ЛЖ. Лечение следует начинать с очень небольших доз, тщательно следя за гемодинамическими изменениями. Дозу верапамила повышают постепенно в течение нескольких суток или недель, пока сохраняются клинические проявления.

Прием пропранолола в дозе 160—320 мг/сут или эквивалентных доз других ББ приводит к улучшению состояния большинства больных ГКМП. Сохранение или возобновление симптомов на фоне лечения требует повышения дозы пропранолола, но при дозе более 480 мг/сут часто возникают побочные явления.

При наличии у больных обструктивной болезни легких целесообразно использовать кардиоселективные ББ (атенолол, метопролол, ацебутолол и др.). Опыт их применения при ГКМП несколько меньше, чем пропранолола.

В случае выраженного снижения сократительной функции ЛЖ под действием верапамила возможна его замена дилтиаземом, который дает побочные эффекты, сходные с таковыми у верапамила, но выраженность их несколько меньше.

Альтернативные ЛС:

Атенолол внутрь 50—200 мг
1 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния
или
Ацебутолол внутрь 200—600 мг
1—2 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния
или
Дилтиазем внутрь по 30—90 мг
3—4 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния
или
Метопролол внутрь по 50—100 мг
2 р/сут, длительно под контролем АД, ЧСС, общего состояния.

В начале лечения используют минимальные дозы ЛС; дозу увеличивают 1 раз в 3—7 дней до достижения желаемого эффекта, максимальной рекомендованной дозы или развития осложнений.

При недостаточной эффективности монотерапии применяют комбинированное лечение пропранололом и верапамилом.

Применение **антиаритмических ЛС** при ГКМП позволяет уменьшить частоту желудочковых аритмий, в том числе опасных для жизни. Для оценки влияния амиодарона на прогноз больных ГКМП требуются дальнейшие исследования.

*Амиодарон внутрь по 200 мг
3—4 р/сут, 3—10 сут под контролем ЭКГ (выполняют 1 раз в 2—3 сут).*

После получения положительного эффекта (увеличения продолжительности интервала Q—T до 25% от исходной, расширения и уплощения зубца T, особенно в отведениях V₅ и V₆) назначают препарат в поддерживающей дозе:

*Амиодарон внутрь 100—400 мг
1 р/сут, длительно под контролем ЭКГ (выполняют 1 раз в 4—6 нед).*

Поддерживающая доза определяется индивидуально.

При увеличении продолжительности интервала Q—T более чем на 25% от исходной требуется отмена препарата, а в дальнейшем — применение его в уменьшенной дозе.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективного лечения ГКМП:

- уменьшение степени обструкции выносящего тракта ЛЖ;
- отсутствие опасных для жизни нарушений сердечного ритма, приступов стенокардии и обмороков;
- увеличение продолжительности жизни;
- предотвращение развития СН;
- удовлетворительные переносимость повседневной физической нагрузки и качество жизни.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Если больной ГКМП получает сердечные гликозиды по поводу СН, верапамил назначают с осторожностью: он способствует развитию гликозидной интоксикации, так как под его влиянием снижается клиренс дигоксина. В течение недели после назначения верапамила концентрация дигоксина в сыворотке крови возрастает на 50—70%. Поэтому при назначении верапамила поддерживающие дозы сердечных гликозидов снижают на 50% и проводят мониторинг его сывороточной концентрации. Аналогичные предосторожности следует соблюдать при назначении дилтиазема и кордарона, также вызывающих замедление клиренса дигоксина.

Применение верапамила (дилтиазема) в сочетании с ББ сопряжено с достаточно высоким риском побочного действия ЛС — развития выраженной брадикардии, нарушения атриовентрикулярной (АВ-) проводимости, снижения сократимости ЛЖ.

У больных ГКМП с систолической СН назначение высоких доз диуретиков может привести к повышению градиента в выносящем тракте ЛЖ и усугублению симптомов. Поэтому диуретики назначают строго по показаниям. Аналогичный эффект может вызвать применение ингибиторов АПФ и других вазодилататоров. Поэтому при ГКМП особенно важен подбор доз ЛС, снижающих периферическое сопротивление сосудов.

Амиодарон — токсичный препарат; частота появления побочных эффектов достигает 30%. Особое значение имеет его аритмогенное действие (возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии, обычно при величине интервала Q—T более 500 мс), развитие легочного фиброза (у 5—15% больных), нарушение функции щитовидной железы.

Ошибки и необоснованные назначения

При обструктивной ГКМП следует с осторожностью назначать ЛС с положи-

тельным инотропным действием (например, сердечные гликозиды и симпатомиметики) и системные вазодилататоры (нитраты, антагонисты кальция дигидропиридиновой группы), так как они увеличивают градиент давления в выносящем тракте ЛЖ.

Применение антиаритмических средств I класса по поводу желудочковых аритмий может приводить не к улучшению, а к ухудшению прогноза больных.

Применение нитратов при болях в грудной клетке в отсутствие доказанной ИБС может усугублять симптомы заболевания из-за увеличения градиента давления в ЛЖ.

Прогноз

В отсутствие лечения летальность больных ГКМП составляет 2,5—3% в год у взрослых и около 6% у детей.

Смерть обычно наступает внезапно, часто на фоне тяжелой физической нагрузки. Факторами риска внезапной смерти являются:

- молодой возраст;
- обмороки;
- внезапная смерть близких родственников в анамнезе;
- бессимптомная желудочковая тахикардия при холтеровском мониторировании ЭКГ;
- ГКМП вследствие мутации гена тропонина Т.

Риск внезапной смерти не зависит от тяжести симптомов или величины градиента давления в выносящем тракте ЛЖ.

В 10% случаев развивается ДКМП и систолическая СН.

Беременность обычно переносится хорошо.

Операция миоэктомии гипертрофированной МЖП позволяет улучшить состояние у 70—75% больных. Летальность при этой операции составляет 3—5%.

Рестриктивная кардиомиопатия

Указатель описаний ЛС

Антикоагулянты

Варфарин

Варфарин Никомед 617

Фениндион 800

ГКС

Преднизолон

Комплексообразующие ЛС

Дефероксамин

Противоопухолевые ЛС

Гидроксимочевина

РКМП — это поражение миокарда, характеризующееся выраженным нарушением диастолического наполнения одного или обоих желудочков сердца при сохраненной систолической функции и практически нормальной толщине стенок сердца.

Эпидемиология

На долю РКМП приходится 5% всех случаев КМП. Возможны семейные случаи заболевания. Пол не влияет на уровень заболеваемости.

Классификация

РКМП входит в клиническую классификацию КМП (см. выше).

Этиология

Причины РКМП разнообразны. «Классическая» РКМП развивается при идиопатическом миокардиальном фиброзе и эндомикардиальном фиброзе с эозинофилией и без нее. Другими причинами РКМП служат инфильтративные болезни, в том числе лимфомы, саркоидоз, амилоидоз, а также гемохроматоз и гликогенозы. Во многих случаях причину РКМП не удается выявить.

Патогенез

В основе заболевания лежит уменьшение податливости желудочков вследствие эндомикардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда. В результате этого нарушается наполнение желудочков, что приводит к росту конечного диастолического давления в их полостях, перегрузке и дилатации предсердий и легочной гипертензии. Систолическая функция сердца в течение длительного времени не нарушается, не наблюдается и дилатации желудочков. Толщина их стенок обычно увеличена незначительно (за исключением случаев амилоидоза или лимфомы).

В дальнейшем прогрессирующий фиброз эндокарда приводит к нарушению диастолической функции сердца и развитию резистентной к лечению хрониче-

ской СН, в картине которой важное значение имеет нарушение заполнения ПЖ.

При эндомикардиальном фиброзе отмечается утолщение эндокарда, на котором образуются пристеночные тромбы (угроза тромбозмобилий). Кроме того, часто поражаются АВ-клапаны, что ведет к появлению митральной и трикуспидальной регургитации.

Клинические признаки и симптомы

Чаще всего **жалобы неспецифичны**: слабость, утомляемость, чувство сердцебиения, иногда боли в области сердца, без четкой связи с нагрузкой и без эффекта от нитратов. В результате поражения синусно-предсердного или АВ-узла возможны головокружения, обмороки.

Отмечаются также признаки **недостаточности кровообращения в малом и большом круге кровообращения**

■ *См. «Дилатационная кардиомиопатия»: «Клинические признаки и симптомы».*

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз РКМП ставят на основании **семейного анамнеза, клинической картины, результатов физического обследования, данных ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а также катетеризации сердца и эндомикардиальной биопсии.**

Физическое обследование

Часто выявляются признаки **недостаточности кровообращения в малом и большом круге кровообращения**:

- влажные мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих легких при аускультации;
- набухание шейных вен, особенно в горизонтальном положении, увеличивающееся на вдохе (симптом Куссмауля),

крутой Y-спад (фаза раннего диастолического наполнения) на югулярной флюбограмме;

- гепатомегалия.

■ *См. также гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

Признаки поражения сердечной мышцы обычно отсутствуют: границы сердечной тупости при перкуссии не расширены, верхушечный толчок не изменен. При аускультации сердца иногда можно выслушать систолический шум над митральным и/или трехстворчатым клапаном (регургитация), акцент II тона над легочной артерией (легочная гипертензия).

ЭКГ

Изменения ЭКГ неспецифичны, возможны признаки гипертрофии ЛЖ, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Часто обнаруживают нарушения внутрижелудочковой проводимости и аритмии. Низкая амплитуда комплекса QRS во всех отведениях с высокой вероятностью указывает на амилоидоз сердца, особенно на фоне утолщения стенок сердца.

ЭхоКГ

С помощью ЭхоКГ обычно выявляют практически нормальную систолическую функцию ЛЖ в сочетании с резким нарушением диастолической функции (рестриктивный тип диастолического наполнения при доплеровской ЭхоКГ) и косвенными признаками повышенного давления в легочной артерии. Толщина стенок сердца обычно увеличена только у больных амилоидозом или лимфомой. При эндомикардиальном фиброзе можно выявить и оценить выраженность митральной и трикуспидальной регургитации.

ЭхоКГ позволяет исключить ДКМП и ГКМП, но обычно недостаточно информативна для исключения констриктивного перикардита.

Рентгенография органов грудной клетки

Регистрируются нормальные или незначительно увеличенные размеры сердца, признаки застоя в легких.

КТ и МРТ

Эти методы позволяют оценить состояние листков перикарда, исключить их кальциноз.

Катетеризация сердца

При катетеризации сердца подтверждают рестриктивный тип диастолической дисфункции: кривая давления в желудочках имеет вид «западения и плато». Конечное диастолическое давление в ЛЖ обычно выше, чем в ПЖ.

Эндомиокардиальная биопсия

Данное исследование проводят для уточнения этиологии РКМП. Оно позволяет выявить фиброз миокарда при идиопатическом миокардиальном фиброзе, характерные изменения при амилоидозе, саркоидозе и гемохроматозе.

Методика применяется редко в связи с инвазивным характером, высокой стоимостью и необходимостью в специально обученном персонале.

Дифференциальный диагноз

РКМП дифференцируют прежде всего с констриктивным перикардитом. Для этого оценивают состояние листков перикарда, исключают их кальциноз с помощью КТ или МРТ. Проводят также дифференциальную диагностику между РКМП, вызванными разными причинами.

Общие принципы лечения

Необходимо ограничение физической нагрузки и потребления поваренной соли.

Фармакотерапия РКМП не разработана. Лечение проводят в соответствии с общими принципами лечения СН в зависимости от тяжести клинических проявлений.

■ *См. гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

Сердечные гликозиды не назначают в связи с низкой эффективностью их применения в отсутствие дилатации полостей сердца.

Проводят симптоматическую терапию аритмий.

■ *См. гл. 27. «Нарушения ритма сердца».*

При тяжелых аритмиях и блокадах может потребоваться установка внутрисердечного кардиовертера-дефибриллятора или ЭКС.

В случае выявления внутрисердечных тромбов назначают антикоагулянты непрямого действия.

При гемохроматозе предпринимают попытки улучшить функцию сердца путем воздействия на основное заболевание. Терапия саркоидоза с применением ГКС не влияет на патологический процесс в миокарде.

При эндокардиальном фиброзе резекция эндокарда с протезированием митрального клапана иногда позволяет улучшить состояние больных.

Единственным радикальным методом лечения является трансплантация сердца.

При наличии внутрисердечных тромбов и/или тромбоэмболии в анамнезе проводят профилактику тромбоэмболий с помощью антикоагулянтов непрямого действия, которые являются **ЛС выбора**:

■ *Варфарин внутрь 10 мг в 1–2 приема под ежедневным контролем МНО и/или ПИ, 2–4 сут.*

Затем, после достижения стабильного МНО, равного 2,0–3,0:

■ *Варфарин внутрь 2–10 мг 1 р/сут, длительно.*

Альтернативные ЛС:

■ *Фениндион внутрь по 30 мг 3–4 р/сут под ежедневным контролем МНО, 2–3 сут.*

Затем, после достижения стабильного МНО, равного 2,0–3,0:

■ *Фениндион внутрь 30 мг 1–2 р/сут, длительно.*

Поддерживающую дозу антикоагулянтов непрямого действия определяют индивидуально на основании величины МНО.

После достижения стабильной величины МНО свертываемость крови контролируют каждые 4–6 нед.

При гемохроматозе помимо симптоматической терапии проводят лечение кро-

вопусканиями и **дефероксамином** с целью выведения из организма избытка железа:

Дефероксамин в/м 50 мг/кг (максимально 1 г) каждые 4 ч, длительно под контролем уровня железа в крови.

В тяжелых случаях:

Дефероксамин в/в со скоростью 15 мг/кг/ч и менее (в суточной дозе и менее 6 г) длительно **или**

Дефероксамин п/к 30–50 мг/кг/сут, длительно в течение 10–12 ч ночью с помощью инфузионного насоса.

Подкожный путь введения с помощью инфузионных насосов позволяет вывести в 2–3 раза больше железа, чем при внутривенной инфузии таких же доз дефероксамина. Дозу препарата корректируют в зависимости от избытка железа, скорости его экскреции и количества железа, связанного дефероксамином.

При **эндомикардиальном фиброзе с эозинофилией** применяют **ГКС** в сочетании с **противоопухолевыми** (гидроксимочевина):

Гидроксимочевина внутрь 15 мг/кг 1 р/сут, 4 нед под контролем общего анализа крови

+

Преднизолон внутрь 30–40 мг 1 р/сут, 4 нед под контролем общего анализа крови.

В дальнейшем дозы ЛС определяются эффективностью лечения.

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективного лечения РКМП:

- замедление прогрессирования СН;
- отсутствие тромбэмболических осложнений;
- стабильное общее состояние больных.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение диуретиков и вазодилататоров для лечения СН при РКМП часто вызывает резкое снижение сердечного вы-

броса. Необходимо начинать лечение с минимальных доз ЛС.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение сердечных гликозидов при РКМП неэффективно в связи с отсутствием дилатации полостей сердца, однако сопряжено с резко повышенным риском развития побочных эффектов, в том числе опасных для жизни аритмий.

Прогноз

Неблагоприятный, если не проводится трансплантация сердца, во всех случаях за исключением гемохроматоза и эндомикардиального фиброза с эозинофилией. При этих заболеваниях лечение позволяет уменьшить выраженность СН и увеличить продолжительность жизни больных.

В случае появления симптомов СН при амилоидозе сердца летальность в течение 2 лет составляет 50–70%. Увеличенная толщина стенки ЛЖ и сниженный вольтаж комплекса QRS позволяет прогнозировать еще более высокую летальность.

Литература

1. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 5: Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Д. Петерсдорфа и др. М.: Медицина, 1995.
2. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. СПб: Фолиант, 1998.
3. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине». № 2, Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. Пер. с англ. М.: Практика, 1996.
4. Report of the 1995 World Health Organization. International Society and Federation of Cardiology on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93: 841–2.

Глава 31. Миокардиты

Указатель описаний ЛС

Антикоагулянты

Варфарин	
Варфарин Никомед	617
Гепарин натрий	626
Надропарин кальций	718
Ревипарин натрий	
Фениндион	800
Эноксапарин натрий	839
Клексан	682

Блокаторы H₁-рецепторов

Гидроксизин	
Дифенгидрамин	
Терфенадин	

Блокаторы H₂-рецепторов

Ранитидин	
Фамотидин	

Витамины

Фолиевая кислота	

Иммуноглобулины

Иммуноглобулин человеческий нормальный	

Противовирусные ЛС

Ацикловир	
Ганцикловир	
Зидовудин	
Ремантадин	
Фоскарнет натрия	

Противовоспалительные средства

Ацетилсалициловая кислота	
Аспирин Кардио	598
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	
Кардиомагнил	680
Диклофенак	
Ибупрофен	
Индометацин	
Лорноксикам	
Мелоксикам	
Мелокс	702
Метилпреднизолон	
Преднизолон	
Целекоксиб	

Противогрибковые ЛС

Амфотерицин В	
Фторцитозин	

Противомаларийные ЛС, аминохинолиновые препараты

Гидроксихлорохин	
Хлорохин	

Противомикробные ЛС

Азитромицин	
Бензилпенициллин	
Ванкомицин	
Доксициклин	
Кларитромицин	
Клеримед	683
Цефотаксим	
Цефтриаксон	
Медаксон	700
Эритромицин	

Противопаразитарные ЛС

Пириметамин	
Сульфадиазин	

Сыворотки

Сыворотка противодифтерийная очищенная	

Общие принципы лечения	459
Миокардиты, вызванные инфекционными факторами	460
Миокардиты, вызванные неинфекционными факторами	462
Осложнения миокардита	463

Миокардит — воспалительное заболевание сердечной мышцы, вызванное инфекционными, токсическими или аллергическими факторами.

Миокардит может быть самостоятельным заболеванием или возникать в рамках других заболеваний (например системной красной волчанки (СКВ), инфекционного эндокардита и др.). Миокардиту иногда сопутствует перикардит (миоперикардиты).

Эпидемиология

Считают, что миокардит развивается у 1% заболевших некоторыми формами вирусной инфекции (и у 4% пациентов при инфекции, вызванной вирусами Коксаки В). Вероятно, реальная заболеваемость миокардитами выше, так как большинство миокардитов протекают легко или даже бессимптомно. Обычно миокардитом болеют люди молодого возраста, женщины несколько чаще, чем мужчины.

Классификация

Существуют клиническая и этиологическая классификации миокардитов.

Клиническая классификация миокардитов.

- Острый миокардит (характеризуется острым началом, выраженными клиническими проявлениями, лихорадкой, изменениями лабораторных показателей, свидетельствующими о наличии воспалительного процесса; обычно миокардиту предшествуют инфекции верхних дыхательных путей или заболевания желудочно-кишечного тракта).
- Подострый миокардит (характерны постепенное начало, затяжное течение, менее яркая клиническая картина и умеренные отклонения лабораторных показателей).
- Хронический миокардит (длительное течение с чередованием обострений и ремиссий).

Этиологическая классификация миокардитов.

■ С.м. «Этиология».

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

миокардиты



Течение миокардитов делят на:

- легкое;
- средней тяжести;
- тяжелое;
- очень тяжелое (миокардиты Абрамова—Фидлера).

Этиология

Инфекционные факторы.

- Вирусы (вызывают почти 50% миокардитов):
 - вирус Коксаки В — частая причина наиболее тяжело текущих миокардитов;
 - вирус Коксаки А, вирусы гриппа А и В, адено-, ЕСНО¹-вирусы, вирусы полиомиелита, эпидемического паротита, кори, краснухи, вирус *varicella zoster* (ветряная оспа, опоясывающий лишай), вирус простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, ВИЧ (поражение сердца отмечают у 10% больных СПИДом).
- Бактерии:
 - *Mycoplasma pneumoniae*;
 - *Chlamydia* (редко);
 - *Rickettsia* (особенно часто миокардит развивается при лихорадке цуцугамуши);
 - *Borrelia burgdorferi* (лаймская болезнь)²;
 - прочие бактерии:

¹ ЕСНО-вирусы (англ. *enteric cytopathogenic human orphan virus*) — вирусы рода энтеровирусов, сем. пикорнавирусов; возбудители асептического менингита, вирусной диареи, респираторных заболеваний и конъюнктивитов у человека.

² Болезнь, впервые зарегистрированная в городе Лайм (США). Переносчики инфекции — иксодовые клещи. Заболевание начинается с сыпи (хронической мигрирующей эритемы). Через несколько недель или месяцев появляются неврологические симптомы (у 15%) — менингоэнцефалит, двустороннее поражение лицевого нерва, периферическая радикулопатия, артриты (у 60%) — асимметричное поражение крупных суставов, поражение сердца — нарушения проводимости, вплоть до полной атриовентрикулярной (АВ-) блокады.

- непосредственно воздействующие на миокард (*Staphylococcus aureus*, *Enterococci* spp. и др.);
- вырабатывающие кардиотропные токсины (*Corinebacteria diphtheriae* вызывает миокардит примерно у 25% больных дифтерией).
- Грибы (самый частый возбудитель грибкового миокардита — *Cryptococcus neoformans*).
- Простейшие:
 - *Toxoplasma gondii*, *Tripanosoma cruzi* (болезнь Чагаса).
- Паразиты:
 - *Trichinella spiralis* (трихинеллез), эхинококки и др.

Неинфекционные факторы.

- Ревматоидный артрит, болезни соединительной ткани, системные васкулиты.
- Эндокринные нарушения (тиреотоксикоз, феохромоцитомы).
- Аллергические реакции (прежде всего на сульфаниламиды, метилдопу, пенициллин, тетрациклины, укусы насекомых).
- Токсические воздействия (лекарственные, наркотические и другие средства: алкоголь, кокаин, фторурацил, циклофосфамид, доксорубин, стрептомицин, аминосалициловая кислота).
- Другие причины:
 - болезнь Кавасаки (слизисто-кожный синдром);
 - гигантоклеточный миокардит;
 - лучевая терапия;
 - отторжение трансплантата.
- Ревматизм.
- Идиопатический миокардит Абрамова—Фидлера.

Патогенез

Повреждение миокарда возможно как при прямом воздействии на кардиомиоциты инфекционного или токсического агента (с последующей инфильтрацией миокарда клетками воспаления), так и в результате аутоиммунных реакций, при которых в результате сходства антиген-

ной структуры микроорганизма и кардиомиоцитов в организме происходит выработка антител, перекрестно реагирующих с антигенами миокарда. Образуются иммунные комплексы, активируется система комплемента, а также запускается реакция гиперчувствительности замедленного типа, при которой ведущую роль в повреждении миокарда начинают играть Т-лимфоциты.

Наличие такого аутоиммунного механизма развития миокардита подтверждается иммунологическими феноменами, которые можно обнаружить у 70—80% больных острым вирусным миокардитом и которые исчезают при выздоровлении. К таким феноменам относятся:

- антитела класса IgM к миолемме;
- антитела класса IgM к сарколемме;
- отложения антител класса IgM и компонентов комплемента C₃ в миокарде (выявляются при биопсии).

Клинические признаки и симптомы

Выраженность клинических проявлений чрезвычайно вариабельна: возможно как практически **бессимптомное**, так и «**злокачественное**» течение миокардита, приводящее к дилатации полостей сердца, развитию опасных для жизни аритмий, сердечной недостаточности и смерти больных.

Самыми частыми **клиническими проявлениями** миокардита служат:

- слабость, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки;
- усиленное или учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца;
- ноющие и тянущие боли или дискомфорт в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, не проходящие при приеме нитратов, длительностью до нескольких часов и дней.

Эти жалобы неспецифичны и могут встречаться при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее наличие в анамнезе предшествующей инфекции верхних дыхательных путей,

фебрильной лихорадки неясного генеза или заболевания ЖКТ обуславливает необходимость в дальнейшем обследовании больного для исключения миокардита.

При более тяжелом течении миокардита отмечают **признаки недостаточности кровообращения в малом и/или большом круге**:

- одышка при физической нагрузке и в покое;
- приступы сердечной астмы, ортопноэ;
- пароксизмальная ночная одышка, сухой кашель;
- акроцианоз;
- периферические отеки различной выраженности (от пастозности лодыжек до анасарки); возможны также гидроторакс, асцит;
- чувство тяжести в правом подреберье (в результате увеличения печени и растяжения ее фиброзной оболочки — глассоновой капсулы);
- никтурия, уменьшение объема мочи.

В зависимости от этиологии миокардита возможны другие клинические проявления, например характерные высыпания на коже при кори, ветряной оспе, опоясывающем герпесе, СКВ, пневмония при миокардите, вызванном *M. pneumoniae*.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз миокардита ставят на основании характерных жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов физического обследования, лабораторных исследований, данных ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, иногда сцинтиграфии миокарда и инвазивных методов — катетеризации левых отделов сердца и эндомиокардиальной биопсии с гистологическим и иммуногистологическим исследованием.

Физическое обследование

При среднетяжелом и тяжелом течении миокардита выявляются признаки недостаточности кровообращения в малом и/или большом круге:

- влажные мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих легких при аускультации;
 - набухание шейных вен, особенно в горизонтальном положении;
 - гепатомегалия
- **См. также гл. 29. «Сердечная недостаточность».**

Кроме того, у таких больных обнаруживают признаки поражения сердечной мышцы:

- приглушенный I тон сердца;
- диастолический ритм галопа;
- систолический шум на верхушке сердца, обусловленный появлением относительной недостаточности митрального клапана за счет дилатации левого желудочка;
- расширение границ сердечной тупости по данным перкуссии.

Возможны различные **нарушения ритма сердца**.

При сопутствующем перикардите может выслушиваться **шум трения перикарда**.

Лабораторная диагностика

Лабораторные исследования при подозрении на миокардит включают общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование, бактериологическое исследование крови, определение в динамике титров антител к различным вирусам.

В **общем анализе крови** возможен лейкоцитоз, иногда со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ (как правило, при остром, клинически выраженном миокардите). Эозинофилию отмечают при миокардите, возникшем при трихинеллезе, паразитарной инвазии, а также аллергической реакции, в том числе на различные лекарственные препараты.

В **биохимическом анализе** может отмечаться диспротеинемия (повышение уровней α_2 - и γ -глобулинов), гиперфибриногенемия, появление С-реактивного белка. При остром миокардите уровень кардиоспецифических ферментов — креатинфосфокиназы и ее МВ-фракции, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспар-

татаминотрансферазы (АсАТ), изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁ и ЛДГ₂) — в крови обычно повышен, что может повлечь ошибочную диагностику инфаркта миокарда.

Иммунологический анализ позволяет обнаружить в крови циркулирующие аутоантитела, характерные для вирусного миокардита.

Бактериологическое исследование (посев) крови и других биологических жидкостей позволяет установить вирусную или бактериальную причину миокардита.

Четырехкратное повышение **титра антител** к различным вирусам в период выздоровления по сравнению с их титром в остром периоде также указывает на причину миокардита.

Инструментальные методы

ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Даже при бессимптомном течении миокардита практически всегда имеются изменения ЭКГ, обычно исчезающие в течение нескольких дней. К ним относятся:

- преходящие неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса;
- синусовая тахикардия;
- нарушения сердечного ритма (прежде всего экстрасистолия), которые всегда обнаруживаются при суточном мониторировании.

При нормальной картине ЭКГ и холтеровского мониторирования делает диагноз миокардита весьма сомнительным.

Более редкие изменения ЭКГ включают:

- нарушения проводимости, например, АВ-блокады I—III степени (особенно часто при дифтерии и лаймской болезни);
- признаки субэндокардиального повреждения миокарда: снижение сегмента *ST*, появление сглаженных или отрицательных зубцов *T*;
- подъем сегмента *ST* с конкордантным зубцом *T* (картина, напоминающая картину острой фазы ИМ) может встречаться при сопутствующем перикардите;

- снижение вольтажа ЭКГ также может указывать на миокардит в сочетании с экссудативным перикардитом.

ЭхоКГ

Чаще всего изменения отсутствуют (при легком и большинстве случаев средне-тяжелого течения миокардита). Возможно неравномерное сокращение ЛЖ, диффузное снижение сократимости миокарда, расширение полостей сердца, прежде всего ЛЖ. Также можно выявить сопутствующий экссудативный перикардит.

При кардиомегалии этот метод обычно способствует исключению большинства других причин дилатации камер сердца (пороков сердца, обширного ИМ, аневризмы сердца), за исключением ДКМП.

Рентгенография органов грудной клетки

При тяжелом течении миокардита с дилатацией камер сердца и СН можно увидеть расширение тени сердца и признаки застоя в легких.

Сцинтиграфия миокарда

Данные радионуклидного исследования сердца с ^{67}Ga , $^{99\text{Tc}}$ -пирофосфатом и моноклональными антителами к актомиозину, меченными ^{111}In , часто отличаются от нормы. При своей высокой чувствительности сцинтиграфия является неспецифичным методом: аномальное распределение изотопов отмечается не только при миокардите, но и при инфаркте миокарда и в $1/3$ случаев при ДКМП.

Катетеризация левых отделов сердца с эндомиокардиальной биопсией

Катетеризация сердца позволяет провести гистологическое и иммуногистологическое исследование миокарда для выявления признаков воспаления.

Гистологические характеристики миокардита включают в себя 5 групп.

- Признаки активного миокардита (лимфоцитарные инфильтраты в сочетании с разрушением кардиомиоцитов; возможно обнаружение также фиброза и

отека интерстициальной ткани), иногда выявление вирусной РНК, антител класса IgM и компонентов комплемента (в частности, C_3).

- Пограничные признаки миокардита (единичные лимфоцитарные инфильтраты), обуславливающие необходимость в контрольной биопсии, которую проводят через несколько недель. Ее результаты позволяют подтвердить или отвергнуть диагноз миокардита, определить его характер (острый или хронический), оценить прогноз больных. Устанавливают следующие гистологические диагнозы.
- Персистирующий миокардит (сохранение изменений, выявленных при первой биопсии); наличие признаков фиброза и гипертрофии мышечных волокон указывает на неблагоприятный прогноз.
- Миокардит в фазе заживления — уменьшение числа лимфоцитарных инфильтратов по сравнению с их числом при первой биопсии, признаки восстановления структуры ткани.
- Разрешившийся миокардит (отсутствие клеток воспаления и очагов некроза).

Несмотря на высокую информативность, биопсия миокарда проводится редко из-за высокой стоимости, инвазивности и необходимости иметь специально обученный персонал. Кроме того, возможно получение ложноотрицательных и сомнительных результатов (типичные гистологические признаки миокардита обнаруживают только у 20% больных с клиническими проявлениями острого миокардита).

Дифференциальный диагноз

При болях в груди и изменениях конечной части желудочкового комплекса ЭКГ необходимо исключать **ИБС: острый коронарный синдром и ИМ**. При этом особое внимание следует уделять анамнезу, особенностям клинической картины, динамике ЭКГ, отсутствию крупноочаговых нарушений регионарной сократимо-

сти миокарда ЛЖ при регистрации ЭхоКГ. Тем не менее в ряде случаев для дифференциальной диагностики требуется коронарография.

При дилатации сердца и признаках СН следует дифференцировать миокардит от других причин СН (**пороки сердца, постинфарктный кардиосклероз, дилатационные кардиомиопатии**, а также **экссудативный перикардит и тампонада сердца**). Обычно для этой цели прибегают к ЭхоКГ. Тем не менее точная дифференциальная диагностика тяжелого миокардита и ДКМП чрезвычайно трудна и нередко невозможна без биопсии миокарда.

Общие принципы лечения

При остром клинически выраженном миокардите показана госпитализация.

Меры общего характера

Эти меры включают постельный режим (физическая нагрузка противопоказана до возвращения ЭКГ к исходной, регистрировавшейся до заболевания), ингаляцию кислорода при признаках СН и **прием нестероидных противовоспалительных средств**:

Ацетилсалициловая кислота внутрь по 500 мг 6—8 р/сут, 4—6 нед **или**

Диклофенак внутрь 25—50 мг по 2—3 р/сут, 4—6 нед **или**

Ибупрофен внутрь 400 мг по 4 р/сут, 4—6 нед **или**

Индометацин внутрь по 25—50 мг 4 р/сут, 4—6 нед.

Прием неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-1,2 в течение 4—6 нед часто вызывает желудочно-кишечные осложнения (обострение язвенной болезни, острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки). Для профилактики осложнений у лиц с язвенной болезнью или эрозивным гастритом, эзофагитом в анамнезе целесообразно использовать **селективные ингибиторы ЦОГ-2** в сочетании с блокаторами гистаминовых (H_2 -) рецепторов:

Лорноксикам внутрь по 8 мг 2 р/сут, в первые сутки возможно применение по 16 мг 2 р/сут, 4—6 нед **или**

Мелоксикам внутрь по 7,5 мг 2 р/сут, 4—6 нед **или**

Целекоксиб внутрь 100—200 мг

1 р/сут, 4—6 нед **или**

Лорноксикам в/м по 8 мг 2 р/сут, 4—6 нед.

Каждый из указанных селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ целесообразно принимать вместе с **блокаторами H_2 -рецепторов**:

Ранитидин внутрь 150 мг 1 р/сут (на ночь), курящим 300 мг 1 р/сут (на ночь) в период приема НПВС **или**

Фамотидин внутрь 20 мг 1 р/сут (на ночь) в период приема НПВС.

При постельном режиме в рамках профилактики тромбоэмболий и в отсутствие признаков перикардита, инфекционного эндокардита и других противопоказаний назначают **антикоагулянты прямого действия**:

Гепарин натрий п/к по 1,0 мл (5000)

ЕД 2 р/сут (обычно в подкожную клетчатку живота) в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Надропарин кальций п/к 0,3 мл (2850 МЕ) 1 р/сут (обычно в подкожную клетчатку живота) в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Ревипарин натрий п/к 0,25 мл (1750 анти-Ха МЕ) 1 р/сут (обычно в подкожную клетчатку живота) в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов **или**

Эноксапарин натрий п/к 0,2—0,4 мл (20—40 мг) 1 р/сут (обычно в подкожную клетчатку живота) в течение всего периода постельного режима под контролем числа тромбоцитов.

Основное внимание уделяют **этиотропной терапии и лечению осложнений**. Иммунодепрессанты обычно не

назначают даже при доказанной высокой иммунологической активности процесса.

Миокардиты, вызванные инфекционными факторами

Вирусы Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, вирус полиомиелита

Лечение не разработано. Наиболее важное значение имеет ограничение физической нагрузки, НПВС, симптоматическая терапия.

■ См. «Меры общего характера».

Вирусы эпидемического паротита, кори, краснухи

Лечение не разработано. Целесообразно ограничение физической нагрузки, назначение НПВС.

■ См. «Меры общего характера».

Необходимость в симптоматической терапии возникает редко.

Вирусы гриппа А и В

При гриппе А применяют ремантадин, лечение следует начинать не позднее 48 ч с момента появления симптомов:

Ремантадин внутрь по 100 мг
2 р/сут, 7 сут с момента
появления симптомов.

Рекомендована иммунизация с целью первичной профилактики.

Вирус varicella zoster (ветряная оспа, опоясывающий герпес), вирус простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус

При миокардите, вызванном вирусом varicella zoster и вирусом простого герпеса, назначают ацикловир:

Ацикловир в/в капельно по
5—10 мг/кг 3 р/сут, 7—10 сут.

При цитомегаловирусной инфекции применяют ганцикловир или фоскарнет натрия:

Ганцикловир в/в капельно по 5 мг/кг
2 р/сут, 14—21 сут.

При инфекциях, вызванных устойчивыми к ацикловиру герпесвирусами, назначают **фоскарнет натрия**:

Фоскарнет натрия в/в капельно с постоянной скоростью через инфузомат в течение 1 ч по 40 мг/кг
3 р/сут, 14—21 сут.

Лечение осуществляют под контролем общего анализа крови, уровней креатинина, кальция и калия в плазме. Дозу препарата необходимо тщательно подбирать с учетом функции почек, ориентируясь на инструкцию изготовителя. Следует избегать одновременного приема других нефротоксичных препаратов (например аминогликозидов, амфотерицина В, пентамидина). Ввиду высокой токсичности фоскарнета натрия его назначают только при тяжело протекающих миокардитах или при инфекциях, вызванных герпесвирусами у лиц с иммунодефицитом.

Вирус иммунодефицита человека

Поражение сердца при ВИЧ-инфекции развивается в 25—50% случаев, источник инфекции — саркома Капоши или оппортунистическая инфекция:

Зидовудин внутрь по 200 мг
3 р/сут; длительность приема
определяется клинической картиной.

Mycoplasma pneumoniae

Лечение проводят антибиотиками класса макролидов:

Азитромицин внутрь по 250 мг
2 р/сут в первый день, затем
250 мг 1 р/сут со 2-го по 5-й день
или
Кларитромицин внутрь по 250 мг
2 р/сут (6—14 сут) **или**
Эритромицин в/в капельно
по 0,5—1,0 г 4 р/сут, 5—14 дней.

Хламидии и риккетсии

При миокардитах, вызванных риккетсиями и хламидиями, используют одинаковые схемы лечения:

Доксициклин в/в капельно по 100 мг
2 р/сут, 6—10 сут.

Borrelia burgdorferi (лаймская болезнь)

В случае развития нарушений ритма сердца курс **антибиототерапии** при лаймской болезни составляет 20—30 сут:

Азитромицин внутрь по 500 мг
2 р/сут в первый день, затем
500 мг 1 р/сут со 2-го по
5-й день **или**

Бензилпенициллин в/в капельно
по 3—3,5 млн МЕ 6 р/сут **или**

Доксициклин внутрь по 100 мг
2 р/сут **или**

Цефотаксим в/в капельно по 2 г
1 р/сут **или**

Цефтриаксон в/в капельно по 2 г
1 р/сут.

В связи с частыми нарушениями проводимости такие больные нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция.

Staphylococcus aureus, **Enterococci spp.**

До определения чувствительности к антибиотикам при бактериальном миокардите назначают **ванкомицин**:

Ванкомицин в/в капельно по 1 г
2 р/сут, 7—10 сут.

В дальнейшем возможна коррекция антимикробной терапии.

Corinebacteria diphtheriae

Основным лечебным мероприятием при дифтерии служит как можно более раннее введение противодифтерийной сыворотки (так как инактивация дифтерийного токсина возможна только до момента его фиксации в тканях):

Сыворотка противодифтерийная
очищенная в/в капельно
20 000—120 000 МЕ (доза зависит
от тяжести заболевания)
в течение 1 ч однократно.

Одновременно назначают антибиотики, к которым чувствителен возбудитель:

Бензилпенициллин в/в капельно
по 2—3 млн ЕД 2 р/сут, 14 сут **или**
Эритромицин в/в капельно по 500 мг
2 р/сут, 14 сут.

Применение глюкокортикоидных средств не снижает риск развития неврологических и кардиологических осложнений дифтерии и не улучшают прогноз при миокардите, поэтому их назначение не рекомендовано.

Больным могут потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

В связи с частым развитием аритмий и нарушений проводимости больные дифтерией нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ и симптоматическом лечении нарушений ритма; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция.

Грибы (Cryptococcus neoformans)

При грибковых миокардитах, вызванных *Cryptococcus neoformans*, обычно применяют комбинированную терапию, включающую антимикробные ЛС (амфотерицин В и фторцитозин):

Амфотерицин В в/в капельно
0,3 мг/кг/сут 1 р/сут
в общей дозе на курс не менее 1 г
в течение 4—6 ч

+

Фторцитозин внутрь
100—150 мг/кг/сут в 4 приема.

Точная продолжительность лечения не установлена.

Toxoplasma gondii

Пириметамин внутрь 100 мг
1 р/сут в 1-й день, затем
25—50 мг 1 р/сут, 4—6 нед

+

Сульфадiazин внутрь по 1—2 г
3 р/сут, 4—6 нед

+

Фолиевая кислота внутрь 10 мг
1 р/сут (для профилактики угнетения костномозгового кроветворения), 4—6 нед.

Trypanosoma cruzi (болезнь Чagas)

Этиологическое лечение не разработано. В случае развития осложнений — нарушений проводимости (двухпучковые блокады), предсердных и желудочковых

аритмий и ТЭ — проводится их симптоматическое лечение.

Trichinella spiralis (трихинеллез)

Лечение не разработано. Эффективность применения мебендазола и тиабендазола не доказана.

Миокардиты, вызванные неинфекционными факторами

Ревматоидный артрит

Лечение основного заболевания.

СКВ

Лечение основного заболевания.

Тиреотоксикоз

Лечение основного заболевания.

Феохромоцитомы

Лечение основного заболевания.

Аллергические реакции (на применение ЛС, укусы насекомых)

Устранение аллергена, назначение антигистаминных средств, блокаторов H₁-рецепторов:

Гидроксизин внутрь по 10–50 мг

3–4 р/сут, 7–14 сут **или**

Дифенгидрамин внутрь по 25–50 мг

3–4 р/сут, 7–14 сут **или**

Терфенадин внутрь по 60 мг 2 р/сут, 7–14 сут.

Токсические воздействия (лекарственные, наркотические и другие средства: алкоголь, кокаин, фторурацил, циклофосфамид, доксорубин, стрептомицин, аминсалициловая кислота)

Устранение причины развития миокардита. При необходимости — симптоматическая терапия.

Болезнь Kawasaki

Это заболевание может приводить к образованию аневризм коронарных артерий. Поэтому при лечении миокардита, раз-

вившегося на фоне болезни Kawasaki, следует помнить о возможности появления симптомов коронарной недостаточности.

В острую фазу заболевания применяют **γ-глобулин** и большие дозы **ацетилсалициловой кислоты**:

Гамма-глобулин в/в 400 мг/кг на 1 л изотонического раствора хлорида натрия 1 р/сут через каждые 4 сут (точная продолжительность лечения не установлена)

+

Ацетилсалициловая кислота внутрь 50–100 мг/кг/сут в 2–4 приема в острую фазу заболевания (точная продолжительность лечения не установлена).

Данные о тяжелых побочных эффектах такого лечения отсутствуют, однако пока неясно, достаточно ли эффективна монотерапия иммуноглобулином.

Гигантоклеточный миокардит

Лечение не разработано в связи с тем, что причина заболевания неясна. Применяют симптоматическое лечение часто возникающих СН и нарушений ритма сердца.

■ См. гл. 27. «Нарушения ритма сердца»; гл. 29. «Сердечная недостаточность».

Лучевая терапия

В целом лечение не разработано.

Фармакотерапия

В тяжелых случаях назначают ГКС:

Преднизолон внутрь до 60–80 мг/сут в 2 приема (утром и днем после еды) до получения эффекта.

По достижении эффекта дозы относительно быстро снижают (скорость снижения зависит от продолжительности приема преднизолона) до полной отмены. Эффективность такой терапии достоверно не установлена.

Отторжение трансплантата

Чаще развивается в первые 3 мес после трансплантации сердца. При этом состоянии увеличивают дозу **циклоспорина**, назначают высокие дозы **ГКС**, в том числе в виде пульс-терапии:

Метилпреднизолон в/в капельно
30 мг/кг 1 р/сут, 3 сут.

Ревматизм

Ацетилсалициловая кислота является стандартным средством лечения ревматической лихорадки:

Ацетилсалициловая кислота
внутри по 500 мг 6–8 р/сут,
4–6 нед.

В тяжелых случаях поражения сердца назначают **ГКС**:

Преднизолон внутри до 60–80 мг/сут
в 2 приема (утром и днем после еды),
5–7 сут.

После достижения эффекта дозы быстро снижают (скорость снижения зависит от продолжительности лечения преднизолоном) до полной отмены.

Миокардит Абрамова—Фидлера

Лечение прежде всего направлено на уменьшение выраженности симптомов заболевания и включает терапию СН, нарушений ритма сердца и ТЭ.

Несмотря на отсутствие доказанной эффективности, при миокардите Абрамова—Фидлера обычно назначают **ГКС** в высоких дозах:

Преднизолон внутри до 60–80 мг/сут,
2–5 нед.

Затем дозу ГКС постепенно снижают, одновременно назначая **аминохинолиновые препараты**:

Хлорохин внутри 0,25 г 1 р/сут **или**
Гидроксихлорохин внутри 0,2 г
1 р/сут, 4–8 мес.

Целесообразность применения иммуносупрессантов при миокардите остается спорной, их эффективность не доказана.

Осложнения миокардита

Лечение осложнений миокардита включает:

- лечение СН

■ *См. гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

(при тяжелой рефрактерной СН применяют: внутриаортальную баллонную

контрпульсацию, вспомогательное кровообращение);

- лечение нарушений ритма и проводимости

■ *См. гл. 27. «Нарушения ритма сердца».*

- лечение и длительную профилактику тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий и/или ТЭ в анамнезе. Применяют **антикоагулянты непрямого действия** (в отсутствие инфекционного эндокардита и перикардита):

Варфарин внутри 10 мг в 1–2 приема
под ежедневным контролем МНО
и/или протромбинового индекса,
2–4 сут, после достижения ста-
бильного МНО 2,0–3,0 — 2–10 мг
1 р/сут, длительно **или**

Фениндион внутри по 30 мг 3–4 р/сут
под ежедневным контролем МНО,
2–3 сут, после достижения ста-
бильного МНО 2,0–3,0 — по 30 мг
1–2 р/сут, длительно.

Поддерживающую дозу антикоагулянтов непрямого действия определяют индивидуально на основании величин МНО. После достижения стабильной величины МНО свертываемость крови контролируют каждые 4–6 нед.

В настоящее время вопрос о необходимости длительной антикоагулянтной терапии при СН различной природы считается спорным. Учитывая, что влияние приема антикоагулянтов на прогноз больных СН с синусовым ритмом не доказано, данные ЛС рекомендуют назначать только больным с фибрилляцией предсердий и ТЭ в анамнезе, обусловленными наличием тромбоза вен нижних конечностей.

Наличие тромбов в полостях сердца не является показанием к назначению антикоагулянтов.

Оценка эффективности лечения

Об эффективности лечения миокардита свидетельствует улучшение общего состояния больных и исчезновение болей в груди, нарушений сердечного ритма, при-

знаков СН, нормализация температуры тела и картины крови (возвращение к норме числа лейкоцитов, СОЭ, исчезновение диспротеинемии).

Осложнения и побочные эффекты лечения

При миокардитах применение сердечных гликозидов для лечения СН сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, прежде всего желудочковых аритмий. Эти аритмии обычно рефрактерны к антиаритмической терапии.

У больных тяжело текущим миокардитом, сопровождающимся выраженной СН, возможно значительное снижение функции почек в результате застоя крови в большом круге кровообращения. Назначение антибактериальных и тем более противовирусных препаратов без учета уровней креатинина и азота мочевины в сыворотке крови может привести к появлению токсических эффектов.

Применение антиаритмических средств при миокардите сопряжено с повышенным риском их аритмогенного действия и оправдано только при наличии у больных аритмий, опасных для жизни или нарушающих гемодинамику.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение антикоагулянтов до исключения сопутствующего перикардита может привести к переходу воспаления в геморрагическое осложнение с неблагоприятным дальнейшим течением.

Использование антикоагулянтов при миокардите на фоне инфекционного эндокардита повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Прогноз

- В большинстве случаев вирусного миокардита происходит самопроизвольное излечение.

- Нередко после выздоровления у пациентов сохраняются нарушения ритма сердца, как правило, гемодинамически незначимые и не представляющие опасности для жизни (например, редкая экстрасистолия).
- Сравнительно редко больные могут умереть в остром периоде миокардита от нарушений сердечного ритма и проводимости, СН. Это возможно при миокардите, вызванном вирусом Коксаки В (особенно у грудных детей), *Corinebacteria diphtheriae* (поражение сердца служит самой частой причиной смерти при дифтерии) и при болезни Чагаса.
- У некоторых больных возможно развитие хронического миокардита с формированием ДКМП и СН (особенно при вирусных миокардитах). Чем более выражены клинические проявления миокардита, тем выше риск развития ДКМП.

Литература

1. Воробьев А.И., Шишкова Т.В., Коломойцева И.П. Кардиалгии. М.: Медицина, 1980.
2. Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. Пер. с англ. М.: Практика, 1996.
3. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. СПб.: Фолиант, 1998.
4. Максимов В.А. Миокардиты. Л.: Медицина, 1979.
5. Палеев Н.Р. Миокардиты. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Болезни органов кровообращения. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 543—61.
6. Сененко А.Н. Сердце и очаговая инфекция. Л.: Медицина, 1973.
7. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur. Heart. J. 2001; 22: 1527—60.

Глава 32. Болезни перикарда

Перикардит	467
Тампонада сердца	477
Констриктивный перикардит	480

Перикард состоит из двух листков — **париетального и висцерального** перикарда. Наружный, фиброзный париетальный перикард фиксируется к диафрагме и крупным сосудам. Внутренний висцеральный перикард, образованный мезотелиальными клетками, прилежит к поверхности сердца и связан с ней соединительной тканью. В норме между листками перикарда имеется только узкая щель, в которой содержится 15—35 мл серозной жидкости.

Перикард выполняет следующие функции:

- ограничивает сердце от внешней среды, что обеспечивает свободное сокращение сердца;
- создает структурную поддержку для тонкостенных предсердий и правого желудочка;
- препятствует расширению камер сердца;
- служит барьером для воспалительных процессов.

Поражение перикарда бывает первичным, а также встречается при различных заболеваниях. Наиболее частым проявлением поражения перикарда служит воспалительный процесс, то есть острый или хронический перикардит.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

болезни перикарда



Перикардит

Указатель описаний ЛС

Антимикробные ЛС

Амикацин

Селемицин 774

Амоксициллин/клавуланат

Медоклав 700

Бензилпенициллин

Ванкомицин

Изониазид

Пиразинамид

Рифампицин

ГКС

Преднизолон

Диуретики

Фуросемид

Наркотические анальгетики

Морфин

Пентазоцин*

Трамадол

Фентанил

НПВС

Ацетилсалициловая кислота

Аспирин Кардио 598

Ацетилсалициловая

кислота/магния гидроксид

Кардиомагнил 680

Диклофенак

Ибупрофен

Индометацин

Лорноксикам

Мелоксикам

Мелокс 702

Нимесулид

Апонил 597

Парацетамол

Целекоксиб

Другие ЛС

Амфотерицин В

Левотироксин

Флуцитозин

Общие принципы лечения 472

Перикардит при СКВ 473

Перикардит при ревматоидном артрите 473

Перикардит, вызванный приемом ЛС 473

Бактериальный перикардит 474

Вирусные миоперикардиты, течение и исходы которых зависят от тяжести поражения миокарда 474

Грибковый перикардит 474

Туберкулезные перикардиты 474

Перикардит при эндокринных заболеваниях и нарушениях обмена веществ 475

Перикардит при уремии 475

Перикардит при злокачественных новообразованиях 475

Перикардит после лучевой терапии 475

Перикардит в острой фазе ИМ 475

Перикардит после ИМ (постинфарктный синдром Дресслера) 476

Перикардит после перикардотомии 476

Перикардит — фибринозное, серозное, гнойное или геморрагическое воспаление висцерального и парие- тального листков перикарда.

Среди заболеваний перикарда он встречается чаще всего. Другие поражения перикарда (например, врожденные кисты) — явление редкое и в данной главе не рассматриваются.

Эпидемиология

Точная распространенность перикардита неизвестна, так как острое или хроническое воспаление листков перикарда может быть изолированным процессом, но значительно чаще перикардит развивается в рамках других заболеваний.

■ См. «Этиология».

Заболеваемость не зависит от пола и возраста.

Классификация

В соответствии с **клинической классификацией** перикардиты делят на:

- острый (продолжительность менее 6 нед):
 - сухой или фибринозный;
 - экссудативный (серозно-фибринозный; геморрагический и гнойный);

- подострый и хронический (продолжительность более 6 мес):
 - экссудативный;
 - слипчивый (неконстриктивный);
 - констриктивный.

Кроме того, применяется классификация перикардитов, основанная на этиологическом принципе.

■ См. «Этиология».

Этиология

Выделяют следующие причины перикардитов.

Инфекционные.

- Вирусные (Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, парамиксовирусы, аденовирусы, вирусы гепатита, вирус иммунодефицита человека — ВИЧ) — протекают как миоперикардиты.

■ См. гл. 31. «Миокардиты».

- Пиогенные бактериальные (пневмококки, стрептококки, стафилококки, *Neisseria*, *Legionella*).
- Туберкулез: различают **туберкулез перикарда** с массивным обсеменением, бугорками, протекающий как орган-ный туберкулез — тяжело, с высокой лихорадкой и ранним (через 1,5—2 мес) исходом в констриктивный перикардит, и аналогичный экссудативным формам плеврита, не столь агрессивный гиперергический **туберкулезный перикардит**.
- Грибковые (гистоплазмоз, кокцидиомикоз, кандидоз, бластомикоз).
- Другие (сифилис, паразитарные инвазии).

Неинфекционные.

- Инфаркт миокарда (в остром периоде).
- Уремия.
- Опухоли:
 - первичные опухоли перикарда (доброкачественные и злокачественные);
 - метастазы опухолей в перикард (чаще всего при опухолях легкого, молочной железы, лимфоме, меланоме, лимфогранулематозе).
- Гипотиреоз, другие эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ (диабетический кетоацидоз, надпочеч-

никовая недостаточность, подагра, гиперхолестеринемия).

- Холестериновый перикардит (развивается при хроническом экссудативном воспалении в результате распада липопротеидных комплексов, содержащихся в перикардialном выпоте).
- Хилоперикард (в результате возникновения сообщения грудного лимфатического протока с полостью перикарда при ранениях, новообразованиях или иных состояниях).
- Травма:
 - проникающая;
 - непроникающая.

- Гемоперикард при разрыве сердца в острый период ИМ, расслаивающей аневризме аорты с поступлением крови в полость перикарда.
- Лучевая терапия на органы средостения.
- Периодическая болезнь.
- Врожденные заболевания.

Реакции гиперчувствительности или аутоиммунные заболевания.

- Ревматизм.
- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка — СКВ, ревматоидный артрит, системная склеродермия, гранулематоз Вегенера).
- Лекарственная аллергия (например, на прокаинамид, гидралазин, фенитоин, изониазид, доксирубицин).
- Повреждение сердечной мышцы:
 - после ИМ (синдром Дресслера);
 - постперикардиотомный синдром.

В некоторых случаях причины развития перикардита остаются неизвестными.

Патогенез

В основе перикардита лежат:

- непосредственные механические, химические или физические повреждающие воздействия на перикард, например при уремии или лучевой терапии;
- гематогенное или лимфогенное распространение инфекции или метастаз опухоли;

- распространение на перикард патологического процесса (например, прорастание опухоли средостения или легкого, прорыв в полость перикарда абсцесса легкого или распространение воспалительного процесса при инфекционном эндокардите, вовлечение в асептическое воспаление участка перикарда, прилежащего к зоне ИМ);
- аллергические механизмы (повреждение перикарда антителами или иммунными комплексами, а также иммунные реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа).

Все эти факторы обуславливают развитие иммунного и неиммунного воспаления листков перикарда с осаждением на них нитей фибрина или нарушением нормального оттока перикардиальной жидкости, в результате чего развиваются клинические проявления острого перикардита.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления перикардита во многом определяются наличием или отсутствием жидкости в полости перикарда (в норме между листками перикарда имеется только узкая щель, в которой содержится 15—35 мл серозной жидкости), а также скоростью поступления и оттока выпота — транссудата или воспалительного экссудата).

Сухой перикардит

Сухой перикардит может отмечаться как в начале, так и в конце течения острого перикардита, после рассасывания большей части экссудата. Его наиболее характерными симптомами служат **боль в груди и шум трения перикарда**.

- **Боль в груди** обычно отмечают в области верхушки сердца, за нижней частью грудины. Она не связана с физической нагрузкой и не купируется нитроглицерином. Боль усиливается при глубоком дыхании, кашле, глотании, зависит от положения тела. Интенсивность боли может быть как не-

большой, так и чрезвычайно выраженной, и обуславливает необходимость в применении наркотических анальгетиков.

- **Шум трения перикарда**, обусловленный трением друг о друга воспаленных листков перикарда, является патогномичным симптомом сухого перикардита. Тем не менее он носит непостоянный характер и его легко не заметить при аускультации. Обычно это высокочастотный «поверхностный» шум, выслушиваемый только в пределах абсолютной сердечной тупости, т.е. в зоне, не прикрытой краем легкого, наиболее громкий по левому краю нижней части грудины (в отличие от шума трения плевры, синхронного фазам сердца — «плевроперикардиального» шума, который выслушивается по левой границе сердца). Шум иногда (редко) бывает трехкомпонентным; в таком случае первый компонент связан с систолой предсердий, второй — с систолой желудочков, третий — с ранней быстрой фазой диастолического наполнения желудочков. Однако чаще шум бывает однокомпонентным, выслушивается сразу после I тона и не всегда легко отличим от короткого систолического шума.

У больных с левосторонним плевритом иногда можно выслушать **шум трения листков плевры** — «плевроперикардиальный шум», не имеющий отношения к перикардиту, но возникающий синхронно с сокращениями сердца и потому ошибочно принимаемый за шум трения перикарда.

- Помимо перечисленных ведущих признаков при сухом перикардите выявляют **общие симптомы воспалительного заболевания**: лихорадку, слабость, утомляемость. Выраженность этих симптомов чрезвычайно различна и зависит от этиологии перикардита.
- При поражении перикарда в острый процесс вовлекаются и прилежащие к нему слои миокарда. В этих случаях возникают характерные изменения ЭКГ, которые могут быть ошибочно приняты за коронарогенные. Вовлече-

ние сердечной мышцы проявляется также разнообразными нарушениями ритма, чаще наджелудочковыми.

Экссудативный перикардит

Выраженность симптомов экссудативного перикардита прежде всего зависит от скорости накопления жидкости в полости перикарда. В случае медленного увеличения объема экссудата **больные могут долго не предъявлять жалоб**, и заболевание диагностируют при случайном осмотре или — при больших выпотах — по появлению одышки (за счет ограничения дыхательного объема легких).

Наиболее частыми признаками экссудативного перикардита при более быстром накоплении выпота служат:

- **одышка** при физической нагрузке, затем и в покое (одышка уменьшается в положении сидя с наклоном туловища вперед);
- появление **сухого кашля** вследствие давления экссудата на трахею, бронхи и диафрагмальный нерв;
- **набухание яремных вен**, особенно в положении лежа;
- **смещение верхушечного толчка** медиальнее левой границы тупости сердца и на одно межреберье выше нормального — верхушечный толчок сохраняется даже при значительном выпоте, но не по левому краю тупости сердца;
- **расширение области относительной и абсолютной тупости сердца** (обычно выявляют при достаточно большом объеме выпота);
- при перкуссии легких возможно появление **притупления под углом левой лопатки** за счет сдавления легочной ткани перикардиальной жидкостью (симптом Эварта);
- в случае начала процесса со стадии сухого перикардита при накоплении экссудата отмечают **уменьшение боли в груди**, а также **изменение условий выслушивания шума трения перикарда**;
- аналогично сухому перикардиту возможно появление **общих симптомов воспалительного заболевания** (лихорадки, слабости, утомляемости), а также нарушений сердечного ритма и проводимости.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика перикардита основывается на данных клинического обследования больного, результатах ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, лабораторных исследований.

ЭКГ

Перикард не обладает электрической активностью. Характерные для перикардита изменения связаны с изменениями электрического потенциала вовлеченных в воспалительный процесс субперикардиальных слоев миокарда, а также с наличием жидкости в полости перикарда.

В **отсутствие значительного выпота** воспалительные изменения в субэпикардиальном слое миокарда обуславливают четырехфазную картину изменений на ЭКГ.

I фаза. Диффузный подъем сегмента *ST* (величина подъема обычно не превышает 5 мм, сегмент *ST* вогнутый) не менее чем в двух-трех стандартных отведениях и в отведениях $V_2—V_6$; реципрокное снижение *ST* нехарактерно и возможно только в отведениях *aVR* и иногда V_1 . Кроме того, отмечают снижение сегмента *PR* в нижнебоковых отведениях (II, III, *aVF*, V_5 и V_6). Обычно эти изменения сохраняются не более 1 недели.

II фаза. Возвращение сегментов *ST* и *PR* к изолинии.

III фаза. Появление отрицательных зубцов *T* в большинстве отведений.

IV фаза. Возвращение ЭКГ к исходной (до заболевания) или сохранение отрицательных зубцов *T*, отражающих хроническое воспаление.

Возможна также регистрация нарушений сердечного ритма (чаще наджелудочковых аритмий).

У больных со **значительным объемом перикардиального выпота** иногда отмечают снижение амплитуды комплексов *QRS*. Низкий вольтаж ЭКГ в сочетании с тахикардией позволяют сделать предположение о тампонаде сердца. Допол-

нительным признаком большого объема перикардialного выпота служит феномен **электрической альтернации**, т.е. изменение вольтажа ЭКГ, обычно связанное с фазами дыхания. В основе этого феномена лежит изменение положения сердца внутри заполненного жидкостью перикарда с соответствующим изменением направления электрической оси сердца.

ЭхоКГ

Основной метод диагностики экссудативного, но не сухого перикардита. ЭхоКГ обладает чрезвычайно высокой чувствительностью в диагностике перикардialного выпота. ЭхоКГ позволяет выявить выпот уже при объеме жидкости 50 мл. При этом диагностическое значение имеет диастолическое расхождение листков перикарда более чем на 3 мм (систолическое расхождение листков перикарда диагностического значения не имеет).

При сухом перикардите использование современных ультразвуковых аппаратов с высоким разрешением иногда позволяет обнаружить утолщение листков перикарда. Однако в отсутствие выпота ЭхоКГ обладает невысокой диагностической ценностью.

Выявление выпота в полости перикарда или утолщения листков перикарда также возможно с помощью **компьютерной томографии** или **магнитно-резонансной томографии**, но эти дорогостоящие методы превосходят информативность ЭхоКГ только в диагностике осумкованных перикардialных выпотов.

Рентгенография органов грудной клетки

При сухом перикардите рентгенологическая картина обычно не изменена (в отсутствие сопутствующей легочной патологии). При значительных выпотах в полости перикарда рентгенографическое исследование позволяет выявить расширение тени сердца, которая может приобретать характерную треугольную форму. Иногда обнаруживают сопутствующий

выпот в плевральную полость (чаще справа).

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови. Возможны лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ как признаки воспалительного процесса. Выраженность этих изменений различна.

Биохимический анализ крови. Иногда выявляют повышенный уровень С-реактивного белка, диспротеинемию (повышение уровней α_2 - и γ -глобулинов). Кроме того, возможно умеренное повышение активности кардиоспецифичных ферментов: креатинфосфокиназы, МВ-фракции КФК, аламинотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как отражение сопутствующего воспалительного процесса в сердечной мышце. Изменения перечисленных лабораторных показателей обычно отмечают при остром клинически выраженном перикардите.

Таким образом, лабораторные методы исследования имеют ограниченное значение в диагностике перикардита, но могут играть ведущую роль в **установлении его причин**.

В зависимости от предполагаемой причины перикардита проводят следующие **дополнительные лабораторные анализы**: кожную туберкулиновую пробу и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с кровью и перикардialным выпотом для выявления ДНК микобактерий (чувствительность 100%, специфичность 70%), бактериологическое исследование крови (при инфекционном эндокардите), вирусологические исследования, тест на ВИЧ, серологическое исследование для выявления грибов, определение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора — РФ (при СКВ, ревматоидном артрите), титра антистрептолизина О (при ревматизме), холодовых агглютининов (при микоплазменной инфекции), гетерофильных антител (при мононуклеозе), уровней гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе), ангиотензинпревраща-

щающего фермента (при саркоидозе), креатинина и азота мочевины в сыворотке крови (при возможной хронической почечной недостаточности), мочевой кислоты (при подагре).

Перикардиоцентез с клиническим исследованием, цитологическим изучением и посевом выпота используют для диагностики опухолей перикарда. Диагностическая пункция показана также при подозрении на гнойный или грибковый перикардит, а при тампонаде сердца проводится с лечебной целью в неотложном порядке.

Дифференциальный диагноз

Острый перикардит необходимо дифференцировать от острого ИМ, кардио-мегалии различной природы (вследствие дилатационной кардиомиопатии, миокардита, пороков сердца), а также плеврита.

Наиболее важное значение имеет дифференциальная диагностика перикардита и острого ИМ в связи с тем, что при обоих заболеваниях возможны выраженная длительно не утихающая боль в груди, подъем сегмента *ST* или появление отрицательных зубцов *T* на ЭКГ, а также повышение активности кардиоспецифических ферментов в анализах крови и общие признаки воспалительного процесса.

Исключить острый ИМ помогает тщательный анализ изменений на ЭКГ. Так, для острого ИМ характерен подъем сегмента *ST* в виде монофазной кривой в сочетании со снижением сегмента *ST* в реципрокных отведениях. Для острого перикардита реципрокные изменения нехарактерны, а подъем сегмента *ST* редко достигает 5 мм, комплекс *QRS* не претерпевает изменений. При ИМ (в отличие от острого перикардита) зубцы *T* становятся отрицательными еще до возвращения сегмента *ST* на изолинию.

ЭхоКГ позволяет выявить регионарные нарушения сократимости и общее снижение функции левого желудочка только

при ИМ, но не при перикардите. **Рентгенография** дает возможность выявить характерную для ИМ, но не для перикардита, картину застоя в малом круге кровообращения.

Дифференциальная диагностика экссудативного перикардита с заболеваниями, протекающими с кардио-мегалией, проводится по результатам ЭхоКГ.

Диагностика **плеврита** основана, прежде всего, на особенностях клинической картины (характеристики шума трения плевры).

Общие принципы лечения

Терапия перикардита прежде всего определяется его этиологией и направлена на излечение осложнившегося перикардитом общего заболевания.

При впервые выявленном перикардите показаны **госпитализация и постельный режим** для подтверждения диагноза и исключения гнойного перикардита и тампонады сердца, а также ИМ.

При любой этиологии перикардита наличие болей в груди, шума трения перикарда, признаков активного воспаления (лихорадка, изменения в анализе крови) диктуют необходимость проведения симптоматической терапии, включающей назначение **анальгетиков и противовоспалительных ЛС**.

При необходимости в **анальгезии** в первую очередь назначают **НПВС**, например ацетилсалициловую кислоту, диклофенак, ибупрофен или индометацин, которые являются **ЛС выбора**:

Ацетилсалициловая кислота внутрь

по 500 мг 6–8 р/сут, не более

*2–3 нед **или***

Диклофенак внутрь по 25–50 мг

*2–3 р/сут, не более 2–3 нед **или***

Ибупрофен внутрь по 400 мг 4 р/сут,

*не более 2–3 нед **или***

Индометацин внутрь по 25–50 мг

4 р/сут, не более 2–3 нед.

Несмотря на лучшую переносимость и менее выраженную проязвенную активность **ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) -2**, например лорноксикама, мелоксикама, при остром перикардите це-

лесообразно назначать неселективные ингибиторы ЦОГ-1, -2 в связи с наличием у этих препаратов более выраженной обезболивающей и противовоспалительной активности. Лорноксикам, мелоксикам или целекоксиб применяют при наличии противопоказаний к приему неселективных ингибиторов ЦОГ, например, при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения:

*Лорноксикам внутрь по 8 мг 2 р/сут (в первые сутки до 16 мг 2 р/сут), не более 2—3 нед **или***

*Лорноксикам в/м по 8 мг 2 р/сут, не более 2—3 нед **или***

*Мелоксикам внутрь по 7,5 мг 2 р/сут, не более 2—3 нед **или***

Целекоксиб внутрь 100—200 мг 1 р/сут, не более 2—3 нед.

Ингибитор ЦОГ-3 парацетамол обычно не используют в связи с отсутствием у него противовоспалительной активности. Длительность приема препаратов зависит от продолжительности болевого синдрома, признаков острого воспаления, но обычно не превышает 2 нед.

При сильных болях может потребоваться назначение **опиоидных анальгетиков**, в том числе трамадола, пентазоцина, фентанила или морфина, которые являются **альтернативными ЛС**:

*Трамадол внутрь по 50 мг 2 р/сут (при сохранении болей дозу можно увеличить до 100—200 мг 2 р/сут, но не более 400 мг/сут), не более 2 нед **или***

Трамадол в/м по 50—100 мг 2 р/сут (при необходимости дозу можно увеличить до 200 мг 2 р/сут, но не более 400 мг/сут), не более 2 нед.

Только при интенсивном болевом синдроме и неэффективности или непереносимости других анальгетиков назначают:

*Пентазоцин внутрь по 25—100 мг 6—8 р/сут, после еды **или***

*Пентазоцин в/м по 30—60 мг 6—8 р/сут (но не более 360 мг/сут) **или***

Морфин в/м или в/в в виде инфузии 2—15 мг (не более 2 р/сут).

При скоплении выпота возможно применение **мочегонных препаратов** (про-

должительность лечения определяется темпом накопления выпота):

Фуросемид внутрь 40—120 мг утром натощак.

После уточнения этиологии воспалительного процесса добавляют к лечению глюкокортикоидные средства (ГКС), в ряде случаев в высоких дозах:

Преднизолон внутрь 60—80 мг/сут в 2 приема (утром и днем после еды), 5—7 сут, затем дозу быстро уменьшают (на 2,5 мг каждые 2—3 дня) до полной отмены.

Перикардит при СКВ

Необходимо дифференцировать СКВ от лекарственного волчаночного синдрома («синдромная СКВ», возникающая вследствие лечения прокаинамидом, гидралазином, изониазидом). Перикардит может оказаться первым клиническим проявлением СКВ.

При СКВ возможны большой объем перикардального выпота, а также его сочетание с выпотом в плевральную полость. Наличие перикардита свидетельствует о высокой активности СКВ и обуславливает необходимость в коррекции терапии основного заболевания.

Перикардит при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит при высокой активности процесса может служить причиной развития перикардита (обычно фибринозного). В качестве симптоматической терапии используют НПВС.

■ См. «Общие принципы лечения».

Для излечения перикардита необходим адекватный подбор базисной терапии ревматоидного артрита.

Перикардит, вызванный приемом ЛС

Наиболее частой причиной развития перикардита служит применение прокаинами-

да, гидралазина, изониазида. К числу других ЛС, способных вызывать перикардит, относят метисергид, миноксидил, антрациклиновые противоопухолевые препараты, пенициллины (при гиперчувствительности) и кромолин. Перикардит бывает одним из проявлений сывороточной болезни.

Лечение включает отмену указанных препаратов. Применение ГКС может ускорить выздоровление.

■ Дозы ГКС см. «Общие принципы лечения»).

Бактериальный перикардит

Чаще всего его причиной становятся грамположительные микроорганизмы, в том числе стрептококки и стафилококки. У больных с иммунодефицитом возможен перикардит, вызванный *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Neisseria*, который встречается все чаще. Острый перикардит наряду с парапневмоническим плевритом нередко становится осложнением пневмонии (правосторонней не реже, чем левосторонней). Тяжелое начало с лихорадкой, лейкоцитозом и яркой симптоматикой обуславливает необходимость в немедленном начале терапии антимикробными препаратами. Используют внутривенное введение ЛС. Необходимы пункция перикарда и бактериологическое исследование (посев) крови для определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. При гнойной трансформации процесса целесообразно дренирование полости перикарда (хирургическое или с помощью мягкого катетера, оставленного до трех суток после пункции).

Перикардит, вызванный *Streptococcus pneumoniae*

ЛС выбора:

■ Бензилпенициллин (натриевая соль) в/в по 2–3 млн ЕД 6 р/сут, не менее 10–14 сут.

Альтернативные ЛС:

■ Амоксициллин/клавулат в/в по 1,2–2,4 г 3–4 р/сут, не менее 10–14 сут.

Перикардит, вызванный *Staphylococcus aureus*

■ Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут, 14–21 сут.

Вирусные миоперикардиты, течение и исходы которых зависят от тяжести поражения миокарда

■ См. гл. 31. «Миокардиты».

Описаны случаи, когда перикардит вызывают энтеровирусы. Несмотря на яркую симптоматику заболевания, у этих больных перикардит обычно проходит без лечения в течение 2 нед. Целью лечения в таких случаях является уменьшение выраженности воспаления и уменьшение болей. Больным показаны покой, НПВС. ГКС не используют в связи с риском активации инфекции.

■ См. «Общие принципы лечения».

Грибковый перикардит

Редкое осложнение генерализованной грибковой инфекции. При перикардите, вызванном гистоплазмой, выздоровление часто наступает без лечения. В прочих случаях возможно тяжелое течение грибкового сепсиса с летальным исходом.

■ См. гл. 31. «Миокардиты».

■ Амфотерицин В в/в в виде инфузии 0,3–0,7 мг/кг/сут (общая доза на курс не менее 1 г) в течение 4–6 ч, не менее 6 нед

+

■ Флуцитозин* в/в в виде инфузии 100–150 мг/кг/сут в течение 4–6 ч в 3–4 введения, не менее 6 нед.

Туберкулезные перикардиты

При туберкулезном перикардите и особенно туберкулезе перикарда требуется комбинированная терапия **туберкулостатическими препаратами**:

■ Изониазид внутрь по 300 мг 1–2 р/сут

+

■ Пиразинамид внутрь 20–30 мг/кг/сут в 1–3 приема

+

Рифампицин в/в 500—600 мг/сут в 1—2 введения.

Перикардит при эндокринных заболеваниях и нарушениях обмена веществ

При гипотиреозе в случае запоздалой его диагностики происходит накопление выпота в полость перикарда. После начала терапии гормонами щитовидной железы его рассасывание происходит не сразу:

Левотироксин внутрь 25—50 мкг/сут (начальная доза), коррекция дозы в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы в крови через 2—4 нед, целевая доза для постоянного приема 125—200 мкг/сут.

При других эндокринных заболеваниях и нарушениях обмена веществ (диабетический кетоацидоз, надпочечниковая недостаточность, подагра, гиперхолестеринемия) основным способом терапии перикардита также является лечение основного заболевания.

Перикардит при уремии

Наблюдается в случаях терминальной ХПН. Выпот нередко бывает геморрагическим, особенно при позднем начале гемодиализа. Боли часто отсутствуют, но описаны случаи развития тампонады перикарда сразу после первых сеансов гемодиализа. Необходимым становится срочный лечебный перикардиоцентез. У этих больных проявляют особую осторожность при гепаринизации, сопровождающей последующие сеансы гемодиализа.

Перикардит при злокачественных новообразованиях

Часто развивается геморрагический перикардит с «неиссякающим» после перикардиоцентезов возобновлением выпота. Однако нередко экссудат бывает серозно-

фибринозным, особенно в начале процесса. В выпоте, как правило, обнаруживают клетки злокачественного новообразования, которые позволяют провести цитологическую идентификацию опухоли. Введение в полость перикарда цитостатика в этих случаях надолго тормозит прогрессирование ракового перикардита.

Перикардит после лучевой терапии

Возникает у 2—5% больных, получивших 40—60 Гр облучения средостения, когда облучается не менее 50% поверхности сердца. Может протекать в виде острого перикардита, нередко отсроченного на недели и даже месяцы.

■ См. «Общие принципы лечения».

Чаще течет хронически, с развитием через годы констриктивного перикардита. При бессимптомном течении лечения не требуется.

У таких больных необходимо исключать рецидив новообразования, послуживший причиной лучевого лечения.

Перикардит в острой фазе ИМ

Как правило, протекает в форме ограниченного фибринозного воспаления в зоне трансмурального очага некроза (*pericarditis epitenocardica*), возникает на 2—4-е сутки ИМ. Проводят лечение основного заболевания.

■ См. гл. 21. «Инфаркт миокарда».

При показаниях используют **анальгетики**, не относящиеся к группе НПВС:

*Парацетамол внутрь по 500—1000 мг 4 р/сут, 5—7 сут **или***

*Трамадол внутрь по 50 мг 2 р/сут (при сохранении болей дозу можно увеличить до 100—200 мг 2 р/сут, но не более 400 мг/сут), 5—7 сут **или***

Трамадол в/м по 50—100 мг 2 р/сут (при необходимости дозу можно увеличить до 200 мг 2 р/сут, но не более 400 мг/сут), 5—7 сут.

Необходимо помнить, что перикардит в острой фазе ИМ служит относительным

противопоказанием к проведению антикоагулянтной терапии.

Перикардит после ИМ (постинфарктный синдром Дресслера)

Может возникнуть через недели и месяцы после развития ИМ и в дальнейшем рецидивировать. Терапия включает лечение основного заболевания и назначение ГКС.

- См. гл. 19. «Хроническая ишемическая болезнь сердца».
- Схемы лечения см. «Общие принципы лечения».

Перикардит после перикардотомии

Лихорадка и плевроперикардит могут появиться через одну или несколько недель после операции на сердце. Значительная частота развития этого осложнения (почти 30% операций аортокоронарного шунтирования), по патогенезу сходного с синдромом Дресслера после ИМ, заставляет многих кардиохирургов вводить профилактически ГКС пролонгированного действия сразу после операции. Терапию проводят ГКС.

- См. «Общие принципы лечения».

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения перикардита являются улучшение общего состояния, исчезновение болей, шума трения перикарда, уменьшение и/или исчезновение выпота в полости перикарда, нормализация температуры и картины крови (возвращение к норме числа лейкоцитов, СОЭ, исчезновение диспротеинемии).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты ЛС, применяемых для лечения перикардита, не имеют ни-

каких отличительных особенностей и изложены в разделе I данной книги.

Ошибки и необоснованные назначения

При **бактериальном перикардите** отказ от перикардиоцентеза с выделением возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам может стать причиной неэффективности проводимой терапии.

Пероральные формы антибиотиков при **гнойном перикардите** неэффективны из-за невозможности достижения их бактерицидной концентрации в полости перикарда.

При **вирусном перикардите** нецелесообразно назначение ГКС с целью уменьшения выраженности воспаления, так как данные ЛС могут вызвать активацию вирусной инфекции и способствовать рецидивам перикардита.

При **перикардите туберкулезной этиологии** применение ГКС вызывает обострение процесса. Тем не менее в отдельных случаях ГКС могут быть использованы в низких дозах и только в сочетании с активной (3—4-компонентной) противотуберкулезной терапией.

Прогноз

Некоторые формы острых перикардитов, особенно возникшие вследствие лекарственной аллергии, проходят без лечения в течение 2 нед.

Два основных осложнения перикардита — тампонаду сердца и констриктивный перикардит — необходимо рассмотреть в качестве отдельных нозологических форм, что обусловлено особенностями их течения, диагностики и лечения.

Наиболее тяжелым осложнением экссудативного перикардита или гемоперикарда является тампонада сердца. При ней необходимы неотложные мероприятия, направленные на спасение жизни.

Тампонада сердца

Указатель описаний ЛС

Добутамин

Изопреналин 655

Тампонада сердца — состояние, характеризующееся прогрессирующим уменьшением диастолического наполнения (гиподиастолией желудочков) в результате быстрого поступления жидкости в полость перикарда (экссудата или крови) и резким повышением внутриперикардального давления, приводящим к падению ударного объема сердца.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина тампонады сердца складывается из признаков прогрессирующего **снижения сердечного выброса и венозного застоя** (в большом круге кровообращения).

Синдром низкого СВ:

- резкая слабость, нарастающая одышка до степени удушья, иногда заставляющего принять позу глубокого поклона или коленнолоктевое положение;
- тахикардия и артериальная гипотония;
- разгрузка малого круга кровообращения (в противоположность застою в легких) вследствие преимущественного сдавления правого желудочка;
- парадоксальный пульс (снижение систолического АД на высоте вдоха, вплоть до полного исчезновения на вдохе пульсовой волны — при расширении сосудистого русла легких в левые камеры сердце не поступает кровь вовсе).

Признаки застоя в большом круге кровообращения:

- набухание яремных вен и вен нижней поверхности языка;
- повышение центрального венозного давления — ЦВД (более 12 см водн. ст.);
- положительный симптом КуССмауля (набухание яремных вен на вдохе — парадоксальное их переполнение, поскольку в норме на высоте вдоха давление в яремных венах снижается);
- боль в эпигастральной области и правом подреберье вследствие растяжения фиброзной капсулы печени;
- иногда наличие гепатомегалии, асцита, периферических отеков (только при постепенном развитии тампонады сердца вследствие относительно медленного накопления жидкости в полости перикарда).

При большом объеме выпота обнаруживают приглушение тонов сердца, при перкуссии — расширение границ абсолютной тупости сердца. По мере прогрессирующего падения ударного объема желудочков появляются спутанность сознания, возбуждение, разви-

ваются полиорганная недостаточность и шок.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика тампонады сердца строится в основном на **клинической картине** и резком снижении показателей гемодинамики.

На **ЭКГ** определяются изменения, характерные для острого перикардита, но они, как правило, неспецифичны для тампонады сердца.

Определяемая с помощью **ЭхоКГ** жидкость в перикарде — необходимое условие для подтверждения диагноза, но суждение о развитии тампонады иногда может оказаться необоснованным и даже запоздалым. При **ЭхоКГ** обнаруживают спадение правого предсердия и правого желудочка в диастолу. Выявление расширенной нижней полой и печеночной вен, которые не спадаются на вдохе, подтверждает наличие нарушений диастолического наполнения правого желудочка. Иногда отмечают пролабирование створок митрального клапана, не регистрировавшееся еще накануне.

Общие принципы лечения

Фармакотерапия в развернутой стадии тампонады сердца неэффективна и не должна являться причиной отсрочки инвазивного вмешательства — перикардиоцентеза.

При резком снижении АД и периферических признаках коллапса вводят **инотропные ЛС**:

*Изопrenalин в/в в виде инфузии
2—20 мкг/мин (при необходимости)
или*

*Добутамин в/в в виде инфузии
5—20 мкг/кг/мин.*

Перикардиоцентез (пункцию полости перикарда) необходимо выполнять только нижними доступами из-под реберной дуги — по Ларрею или Марфану: длинную иглу или троакар проводят позади

хрящевой части реберной дуги в общем направлении на середину левой ключицы, выпот поступает под давлением сразу после прохождения иглой наружного листка перикарда.

Оценка эффективности лечения

При проведении декомпрессионной пункции перикарда в первую же минуту улучшаются показатели гемодинамики и облегчается удушье (уже после удаления первых 20—40 мл жидкости из полости перикарда).

Осложнения и побочные эффекты лечения

Недопустимы пункции (при сокращающемся сердце) через межреберные промежутки ни иглой, ни катетером с мандреном: даже при большом объеме выпота сердце во время систолы отбрасывается вперед, к грудной стенке, и сокращающееся тонкостенное предсердие наносит себе скарифицирующее ранение о выступающее в полость перикарда острие инструмента. Все смертельные осложнения в момент выполнения парацентеза перикарда происходили (и происходят) при некомпетентном исполнении пункции, только по этой причине.

Ошибки и необоснованные назначения

Применение мочегонных ЛС при угрожающей или развившейся тампонаде сердца может привести к резкому падению СВ и ускоряет смерть больного.

Прогноз

При своевременном выполнении пункции прогноз благоприятный (долгосрочный зависит от прогноза основного заболевания).

Адгезивная (адгезивно-экссудативная) стадия и исходы перикардита. При затяжном или хроническом течении перикардита развитие получают спаивающие процессы (вплоть до облитерации полости), образуются спайки, в том числе экстраперикардальные (чаще всего плевро-перикардальные); при сохранении жидкого (особенно гнойного) выпота он осумковывается. Одновременно начинается прорастание предсердий соединительной тканью, сопровождающееся развитием фибрилляции предсердий. Формируется рубцовая капсула. Пока она податлива или сохраняет над желудочками сердца достаточные участки, способные в период

диастолы растягиваться, частичную компенсацию диастолического объема желудочков обеспечивает эффект «фенестрации», внутрисердечная гемодинамика нарушается умеренно, даже если со временем происходит массивное обызвествление соединительнотканых структур (панцирное сердце). Иногда при этом возникает ложноконстриктивный синдром — одышка при нагрузке, изменениях положения тела, преходящая тахикардия, рецидивирующие боли в груди, сердечные аритмии (предсердная экстрасистолия и наджелудочковые тахикардии). Сердце дефигурировано, но системное кровообращение остается компенсированным.

Констриктивный перикардит

Констриктивный, или сдавливающий, перикардит возникает в том случае, когда нерастяжимая рубцовая капсула полностью охватывает желудочки сердца и грубо ограничивает объем их диастолического наполнения.

Этиология

Констриктивный перикардит чаще всего развивается в исходе туберкулезного (почти в 30% случаев), гнойного и геморрагического (любой этиологии) перикардита. Описаны случаи развития сдавливающего перикардита после операции на сердце или закрытой травмы грудной клетки, если в полости перикарда осталось значительное количество крови.

Патогенез

При нарастающей гиподинамией желудочков состояние относительной компенсации кровообращения поддерживается тахикардией и повышением тонуса венозной системы, обеспечивающего максимальное использование ограниченного объема полости желудочков за счет стремительного их заполнения уже в начале диастолы.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина констриктивного перикардита складывается из исходно слабо выраженных, но неуклонно прогрессирующих симптомов низкого СВ и правожелудочковой недостаточности.

Синдром низкого СВ:

- слабость, одышка при физической нагрузке;
- умеренная артериальная гипотония;
- парадоксальный пульс (не так характерен, как при тампонаде, но нередко определяется);
- тахикардия, пропорциональная нагрузке.

Признаки хронической правожелудочковой гиподиастолии:

- набухание и усиление пульсации яремных вен;
- повышение ЦВД (более 12 см водн. ст.);
- крутые Y-спад и X-спад на югулярной флебограмме;
- положительный симптом Куссмауля;
- гепатомегалия, иногда гепатоспленомегалия, асцит (обычно появляется на ранних стадиях заболевания, «опережающий асцит» — *ascitis praecox*) при незна-

чительных отеках на ногах и даже в их отсутствие;

- возможны боли в животе (диффузные), вызванные нарушением условий функции желудочно-кишечного тракта.

К характерным аускультативным данным относится усиление и смещение III тона сердца, вызванное резким прекращением наполнения желудочков нерастяжимой капсулой — «перикард-тон», «перикардиальный стук» или «тон броска». Он выслушивается примерно через 0,1 с после аортального компонента II тона и воспринимается как раздвоение II тона или протодиастолический ритм галопа.

При перкуссии размеры сердца обычно не изменены.

Возможны появление цианоза щек, ушей, когда пациент ложится — отечность лица и шеи — **воротник Стокса** (как при синдроме верхней полой вены).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз констриктивного перикардита обычно ставят на основании клинической картины, данных ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки. В сомнительных случаях может потребоваться проведение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и катетеризации сердца. При хроническом течении перикардита возможны характерные изменения в анализе крови (гипонатриемия, гипопропротеинемия) и мочи (протеинурия в результате наличия «застойных почек»).

ЭКГ

Для констриктивного перикардита характерна **триада**: расширенный высокий зубец Р, низкий вольтаж комплекса QRS, отрицательный зубец Т (во всех ортогональных и грудных отведениях), иногда фибрилляция предсердий. Если у больного сохраняется синусовый ритм, увеличенный зубец Р резко контрастирует с низковольтным комплексом QRS, свидетельствуя о перегрузке предсердий.

Рентгенография органов грудной клетки

При рентгенографии обычно отмечают нормальные размеры сердца (такое несоответствие между наличием симптомов выраженной правожелудочковой недостаточности и отсутствием расширения камер сердца должно заставить сделать предположение, что у больного констриктивный перикардит).

Примерно у 25% больных констриктивным перикардитом обнаруживают кальцификаты в перикарде.

ЭхоКГ

При ЭхоКГ можно выявить утолщение, уплотнение, а при постепенном развитии — кальциноз перикарда. Амплитуда движения задней стенки левого желудочка снижена. При доплеровской ЭхоКГ обращают на себя внимание высокая скорость и быстрое окончание фазы раннего диастолического наполнения левого желудочка (волны Е), т.е. характерен так называемый рестриктивный тип диастолического наполнения, который, однако, может встречаться не только при констриктивном перикардите, но и при рестриктивной кардиомиопатии, экссудативном перикардите и тампонаде сердца, а также тяжелых заболеваниях миокарда (дилатационной кардиомиопатии, постинфарктном кардиосклерозе и др.).

При констриктивном перикардите ЭхоКГ менее информативна, чем КТ или МРТ.

КТ и МРТ

С помощью данных методов исследования можно оценить состояние листков перикарда. Отсутствие изменений перикарда свидетельствует об отсутствии констриктивного перикардита.

Катетеризация сердца

Обнаруживает крутые X-спад и Y-спад на кривой давления в правом предсердии. Характерным признаком констриктивного перикардита служат глубокое «диастолическое западение» и высокое последующее плато (protodiastolic dip et telediastolic plato — «признак квадратного корня») на кривой давления в желудочках.

Дифференциальный диагноз

Констриктивный перикардит дифференцируют от рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта правого желудочка, синдрома верхней поллой вены, а в связи с гепатомегалией и кажущимся изолированным асцитом — от хронического гепатита и цирроза печени.

Труднее всего отличить констриктивный перикардит от рестриктивной кардиомиопатии. В пользу диагноза констриктивного перикардита свидетельствуют:

- наличие перикардита в анамнезе;
- уменьшение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка на вдохе более чем на 25% (при доплеровской ЭхоКГ);
- разница между систолическим и диастолическим давлением в правом желудочке менее 3 мм рт. ст.;
- разница между конечным диастолическим давлением в левом и правом желудочках менее 5 мм рт. ст.;
- утолщенный перикард;
- нормальные результаты биопсии миокарда.

Общие принципы лечения

При выраженных симптомах констриктивного перикардита **фармакотерапия бесперспективна**, а применение сердечных гликозидов и других ЛС, приводящих к снижению частоты пульса, ускоряет развитие декомпенсации кровообращения.

Большинству больных констриктивным перикардитом требуется хирургическое лечение — **перикардэктомия**.

Оценка эффективности лечения

Эффективность хирургического лечения обеспечивается хотя бы частичным удалением сдавливающей капсулы над желудочками сердца (обязательно начиная с левого желудочка для предотвращения интраоперационного отека легких).

Ошибки и необоснованные назначения

При позднем проведении перикардэктомии и ее излишней радикальности возможна послеоперационная острая дилатация сердца вследствие утраты миокардом диастолического тонуса и отсутствия опорной функции перикарда.

Прогноз

Летальность после перикардэктомии составляет 5,6—12%. Более чем у 80% больных после операции полностью исчезают симптомы нарушения кровообращения, восстанавливаются функции печени (псевдоцирроз Пика), исчезает асцит; 5-летняя выживаемость после операции составляет 78%, 10-летняя — 57%. Неблагоприятными прогностическими факторами служат пожилой возраст, длительность сердечной недостаточности с развитием гипопроотеинемии (III стадия) и (особенно) мощное развитие обызвествлений — в отличие от констриктивного перикардита, панцирное сердце, как правило, не подлежит хирургическому лечению.

Литература

1. Внутренние болезни. Под ред. Е. Брунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Д. Петерсдорфа и др. Книга 5. Пер. с англ. М.: Медицина, 1995.
2. Волынский З.М., Гогин Е.Е. Заболевания перикарда. Л.: Медицина, 1964.
3. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. М.: Медицина, 1979.
4. Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. Пер. с англ. М.: Практика, 1996.
5. Колесников И.С., Путов Н.В., Гребенникова А.Т. Хронические перикардиты. Л.: Медицина, 1964.
6. Cheng A., Zaas A., editors. The Osler medical handbook. Mosby 2003.

Глава 33. Инфекционные ЭНДОКАРДИТЫ

Указатель описаний ЛС

Антибиотики

Амикацин	
Селемицин	744
Амоксициллин	
Амоксициллин/клавуланат	
Медоклав	700
Ампициллин	
Ампициллин/сульбактам	
Бензилпенициллин	
Ванкомицин	
Гентамицин	
Имипенем/циластатин	
Клиндамицин	
Линезолид	
Меропенем	
Оксациллин	
Рифампицин	
Цефазолин	
Цефалотин	
Цефотаксим	
Цефтриаксон	
Медаксон	700

Антистафилококковая плазма

Противогрибковые препараты

Амфотерицин В
Флуцитозин*

Фторхинолоны

Левифлоксацин
Моксифлоксацин

Иммуноглобулины

Иммуноглобулин человеческий
нормальный

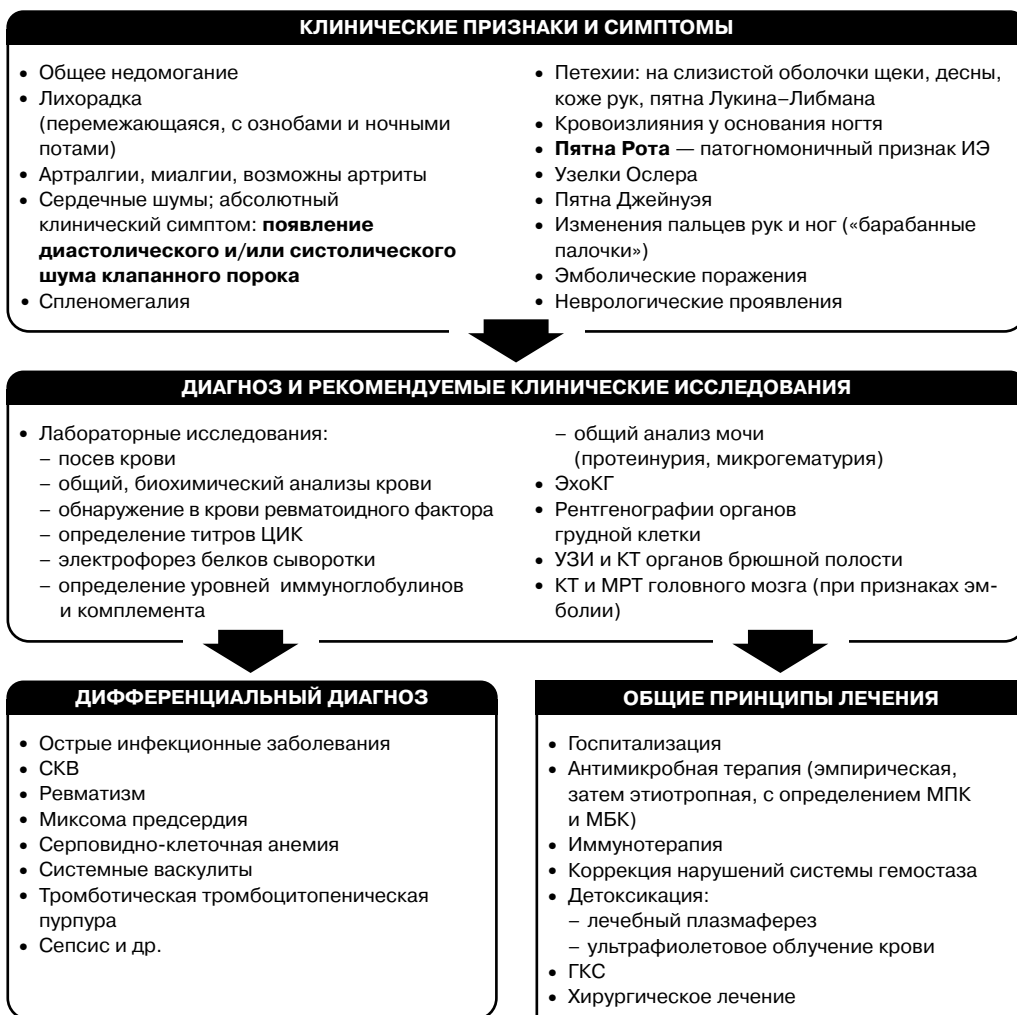
Общие принципы лечения	490
Этиотропная терапия	492
Краткосрочная и амбулаторная антибактериальная терапия ИЭ	496
Эмпирическая антибактериальная терапия	498
Иммунотерапия	499
Коррекция нарушений системы гемостаза	500
Методы детоксикации	500
Профилактика ИЭ	500

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — воспалительное поражение клапанов сердца и пристеночного эндокарда, обусловленное прямым внедрением возбудителя и протекающее чаще всего по типу сепсиса остро или подостро с циркуляцией возбудителя в крови, тромбогеморрагическими и иммунными изменениями и осложнениями.

Эпидемиология

Заболеваемость ИЭ в мире составляет 59—92,9 на 1 000 000 человек, в России — 46,3—150 на 1 000 000 человек и неуклонно возрастает. В настоящее время ИЭ диагностируется в 0,40—0,72 случая на 1000 госпитализаций в многопрофильном стационаре.

Рост заболеваемости ИЭ обусловлен значительным увеличением количества кардиохирургических вмешательств и появлением новой формы заболевания — инфекционного эндокардита протезированного клапана (ИЭПК), распространением инъекционной наркомании, а также разнообразными ятрогенными факторами. Так, ятрогенный (нозокомиальный) ИЭ развивается у 19,9% больных. Его причинами служат экстракция зуба, протезирование клапанов сердца, гемодиализ, иммуносупрессивная терапия — терапия кортикостероидными препаратами и химиотерапия, инфицирование внутривенного катетера, хирургические вмешательства и постинъекционные абсцессы. В экономически развитых странах пациенты с протезированными клапанами сердца, инъекционные наркоманы и лица с пролабированием митрального клапана составляют большинство среди заболевших ИЭ. В 10% случаев ИЭ возникает повторно.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**инфекционные эндокардиты**

Классификация

■ Клинико-морфологическая:

- **первичный ИЭ** (черногубовская форма), возникающий на неизмененных клапанах сердца;
- **вторичный ИЭ** — развивается на фоне существующей патологии клапанов сердца или крупных сосудов.

■ По этиологическому фактору: стрептококковый, стафилококковый, энтерококковый, вирусный и т.д.;

■ По течению заболевания:

- острый, длительностью менее 2 мес;
- подострый, длительностью более 2 мес;
- хроническое рецидивирующее течение возможно в исключительных случаях при ошибках в диагностике и лечении.

Особые формы ИЭ.

- Больничный ИЭ:
 - ИЭ протезированного клапана;
 - ИЭ у лиц с электрокардиостимулятором (ЭКС);
 - ИЭ у лиц с трансплантированными органами;
 - ИЭ у лиц, находящихся на программном гемодиализе.
- ИЭ у наркоманов.
- ИЭ у лиц пожилого и старческого возраста (марантический).

Этиология

Возбудителями ИЭ являются грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, риккетсии, хламидии, микоплазмы, вирусы. Несмотря на многообразие микроорганизмов, способных вызвать ИЭ, основными возбудителями заболевания продолжают оставаться стрептококк и стафилококк.

Причиной ИЭ у наркоманов в 65—71,4% случаев является *S. aureus*, тогда как *Streptococcus viridans* встречается в 2,5—16,4%, *Enterococcus* — в 2,5%, грамотрицательные бактерии — в 2—8%, грибы — в 5% случаев. Более одного микроорганизма было выделено из крови у 5—13% нарко-

манов. Ранний ИЭ протезированного клапана чаще вызывают стафилококки — в 51—56%, грамотрицательные бактерии — в 14—17%, грибы — в 9%. Основной этиологический фактор ИЭ у больных с ЭКС — стафилококки, преимущественно коагулазонегативные, выделяемые в 66,7—93,5% случаев.

Этиология современного ИЭ

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>Streptococcus spp.</i>	24—58
в том числе <i>Streptococcus viridans</i>	17—39
<i>Staphylococcus spp.</i>	22—39
в том числе <i>S. aureus</i>	17—26
<i>Enterococcus</i>	6—18
<i>S. pneumoniae</i>	1—3
Грамотрицательные возбудители	5—14
в том числе трудно культивируемые возбудители (HACEK-группа ¹)	3—7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0—5
Хламидии	0—0,5
Риккетсии	0—1
Бруцеллы	0—1
Грибы	1—5
Не установлен	4—14

¹ Группа микроорганизмов *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprofundus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Патогенез

Поступление микроорганизмов в кровь еще не означает развития ИЭ. **Транзиторную бактериемию** отмечают как при различных инфекциях, так и после большого числа диагностических и лечебных процедур (стоматологические вмешательства, катетеризация мочевого пузыря, инструментальные исследования мочеполовых путей и желудочно-кишечного тракта), во время которых повреждается эпителий, колонизованный разно-

образной микрофлорой. Для возникновения ИЭ необходима фиксация возбудителя на створках клапанов сердца с последующим размножением. Предпосылкой для этого служит нарушение целостности эндотелия клапанов сердца или стенок сосудов под действием **гемодинамических факторов**. При этом важную повреждающую роль играют большая скорость кровотока и высокое давление в полостях сердца (этим объясняется более частое развитие эндокардита в левых отделах сердца). Наличие градиента давления между полостями сердца или участками сосуда обуславливает замедление кровотока после перехода из области повышенного в область пониженного давления (например, в участке дистальнее стеноза при коарктации аорты) и создает предпосылки для колонизации эндотелия микроорганизмами. Формирование турбулентных потоков крови у больных с недостаточностью клапанов также обуславливает повреждение эндотелия, уменьшение скорости тока крови, что облегчает фиксацию возбудителя на эндокарде.

Локальное повреждение эндотелиальной ткани влечет за собой отложение в этом месте тромбоцитов и фибрина, т.е. развитие **асептического тромбоэндокардита**. В случае транзиторной бактериемии в этой зоне возможно оседание и беспрепятственное размножение микроорганизмов, защищенных тромботическими массами от фагоцитоза и гуморальных факторов иммунитета.

В развитии ИЭ важное значение имеют **нарушения гемостаза**. Показано, что антифосфолипидные антитела (АФА), выявляемые в повышенном титре в сыворотке крови у 14,3% больных ИЭ, могут приводить к активации фактора Хагемана и образованию тромбина. АФА препятствуют выработке на поверхности клеток эндотелия активированного белка С, который является сильнодействующим эндогенным антикоагулянтом, стимулирующим фибринолиз. Пониженный фибринолиз способствует повышенному образованию фибрина, что ведет к ускоренному росту вегетаций.

Большое значение в развитии ИЭ имеет **вирулентность микроорганизмов**. Микробы с низкой патогенностью (например, *S. viridans*) обычно поражают только исходно измененные клапаны, с признаками асептического тромбоэндокардита, в то время как более вирулентные микроорганизмы (например, *S. aureus* и *S. pneumoniae*) способны поражать эндокард интактных клапанов.

Несмотря на хорошо известную связь начала заболевания с **изменением реактивности организма** вследствие переутомления, охлаждения и недоедания, роль иммунодефицита в возникновении ИЭ не доказана. Так, ВИЧ-инфекция, несмотря на снижение в организме содержания иммунокомпетентных клеток, не является фактором риска возникновения ИЭ.

Размножение микроорганизмов на клапанах или пристеночном эндокарде желудочков приводит к быстрому разрушению створок с формированием клапанного стеноза или недостаточности. Распространение инфекции на миокард может обусловить развитие абсцессов, появление нарушений проводимости, внутрисердечных свищей, отрыв сухожильных нитей или сосочковых мышц. Чрезвычайно крупные вегетации (чаще при грибковом эндокардите) иногда полностью перекрывают клапанное отверстие. Отрыв кусочков вегетаций может обусловить эмболии сосудов сердца, головного мозга, почек, селезенки, печени, конечностей и легких (при эндокардите правых отделов сердца) с развитием инфарктов органов. Эмболии *vasa vasorum* или инвазия возбудителя в стенку артерий способны вызывать формирование микотических аневризм аорты, синуса Вальсальвы, артерий мозга, верхней мезентериальной и селезеночной артерий, а также артерий сердца и легких.

У больных ИЭ обычно отмечают высокие титры антител к возбудителю. В результате образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые, откладываясь в различных органах, играют важную роль в развитии характерного для ИЭ васкулита, гломерулонеф-

рита (фокального, мембранопротролифера- тивного или диффузного) и артрита. Ус- тановлена корреляция между концент- рацией ЦИК и длительностью заболева- ния, экстракардиальными проявления- ми и гипокмплементемией, отмечено также снижение уровня ЦИК в ответ на лечение.

К другим особенностям патогенеза ИЭ относят нарушения не только гумораль- ного, но и клеточного иммунитета, в част- ности увеличение числа моноцитов, гра- нулоцитов, а также снижение количества и активности Т-хелперов и Т-супрессо- ров, естественных клеток-киллеров.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы ИЭ появляются в течение 1—2 нед после провоцирующего события (например, экстракции зуба). Острый ИЭ развивается очень быстро (больные умира- ют в течение 3—10 сут), с высокой ли- хорадкой (более 40°C) и обилием симпто- мов; течение крайне тяжелое. Подострый ИЭ обычно начинается исподволь, проте- кает длительно и сопровождается симп- томатикой, полиморфизм которой значи- тельно затрудняет диагностику заболе- вания. Наиболее характерными симпто- мами ИЭ являются:

- «общее недомогание», т.е. вялость, утомляемость, снижение аппетита — встречается практически постоянно;
- лихорадка (более чем в 95% случаев), обычно перемежающегося характера, с ознобами и ночными потами, при под- остром ИЭ редко превышающая 39,4°C. Повышение температуры тела может отсутствовать у пожилых и ос- лабленных больных, а также при тя- желой сердечной и почечной недоста- точности;
- артралгии, миалгии (чаще в области по- ясницы) отмечают у 25—45% пациен- тов. Возможно развитие артритов;
- сердечные шумы выявляют более чем у 85% больных ИЭ и практически во всех случаях острого ИЭ и ИЭ трехстворча- того клапана у инъекционных наркома-

нов. Единственным абсолютным клини- ческим симптомом, свидетельствующим о поражении эндокарда, считается появление диастолического и/или сис- толического шума клапанного порока. Появление протодиастолического шу- ма по левому краю грудины у лихора- дящего больного является веским осно- ванием для диагностики ИЭ. Систоли- ческий шум на верхушке сердца обла- дает меньшей специфичностью, и это- му симптому уделяется меньше внима- ния. Он может быть обусловлен раз- личными состояниями: анемией, ише- мической дисфункцией миокарда, мио- кардитом и т.д.;

- спленомегалия обычно характерна для длительного течения заболевания, ее выявляют у 25—60% больных;
- петехии чаще всего обнаруживают на переходной складке конъюнктивы (пятна Лукина—Либмана), слизистой оболочке щеки, десны, коже рук. Они встречаются в 20—40% случаев;
- кровоизлияния в виде темно-красных полос у основания ногтя выявляют у 10—30% больных ИЭ, но они также мо- гут быть вызваны травмой;
- пятна Рота (кровоизлияния в сетчатку с белой точкой в центре, рядом с диском зрительного нерва в результате эмбо- лии мелких артерий сетчатки) — ред- кий, но патогномоничный признак ИЭ (менее 5% случаев);
- узелки Ослера (небольшие болезнен- ные узелки, обычно на пальцах рук и ног, сохраняются от нескольких часов до нескольких дней) выявляют у 10—25% больных ИЭ, но могут появляться и при других заболеваниях;
- пятна Джейнуэя (безболезненные ге- моррагические пятна диаметром 1—4 мм на ладонях и стопах) выявляют в менее 5% случаев;
- изменения пальцев рук и ног по типу барабанных палочек встречают при длительном заболевании у 10—20% больных;
- эмболические поражения (в том числе абсцессы, микотические аневризмы, клинически явные инфаркты селезен- ки, головного мозга, почек) развиваются

у 25—45% больных ИЭ, в том числе и на фоне лечения. Эмболии сосудов легких характерны для инъекционных наркоманов с ИЭ трехстворчатого клапана или у больных с дефектами (врожденными или приобретенными) межжелудочковой или межпредсердной перегородки;

- неврологические проявления, обусловленные эмболией сосудов мозга и развитием инсультов, разрывами микотических аневризм, развитием менингита или абсцесса мозга, а также энцефалопатии вследствие микроэмболии мелких мозговых артерий отмечают у 20—40% больных, как правило, при ИЭ левых отделов сердца.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Критерии диагностики

Общепризнанными критериями диагностики ИЭ являются разработанные в Duke University Medical Center критерии DUKE — Модифицированные критерии диагностики инфекционного эндокардита [Li J. и др., 2000].

Морфологические критерии.

- Обнаружение микроорганизмов в культуре или при гистологическом исследовании вегетаций, вегетаций-эмболов, внутрисердечных абсцессов.
- Патологические изменения: вегетации или внутрисердечный абсцесс с гистологическим подтверждением активного эндокардита.

Клинические критерии.

А. Основные критерии.

- Положительный результат бактериологического исследования крови с ростом типичных возбудителей ИЭ (*S. viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK-группа: *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp., *Kingella kingae*, а также внебольничных штаммов *S. aureus*, *Enterococcus* spp. в отсутствие гнойного очага) в двух раздельных пробах крови, взятых с интервалом 12 ч либо во всех трех или в большинстве проб

из 4 и более посевов крови, взятых в течение 1 ч.

Однократный положительный результат бактериологического исследования крови для выявления *Coxiella burnetii* или титр IgG к *C. burnetii* более 1:800.

- Признаки ИЭ, выявленные при эхокардиографии:

- вегетации на клапанах сердца или подклапанных структурах;
- абсцесс миокарда, фиброзного кольца;
- дисфункция протезированного клапана;
- впервые возникшая клапанная недостаточность.

ЧПЭхоКГ рекомендуется проводить пациентам при подозрении на ИЭ протезированного клапана.

Б. Дополнительные критерии.

- Предшествующее поражение клапанов или инъекционная наркомания.
- Лихорадка выше 38°C.
- Сосудистые симптомы: артериальные эмболии, инфаркты легких, микотические аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, симптом Лукина—Либмана, пятна Джейнуэя.
- Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительная проба на ревматоидный фактор.
- Положительный результат бактериологического исследования, не соответствующий основным критериям, или высокие титры антител к возможным возбудителям инфекционного эндокардита.

ИЭ достоверный, если представлены 2 основных критерия или 1 основной и 3 дополнительных либо 5 дополнительных.

ИЭ возможный, когда имеются 1 основной и 1 дополнительный или 3 дополнительных критерия.

Бактериологическое исследование (посев) крови

Выделение возбудителя заболевания является одним из основных критериев диагностики. Оно позволяет не только подтвердить диагноз ИЭ, но и определить стандартные режимы терапии. Кровь для определения стерильности берут до нача-

ла антибактериальной терапии путем пункции вены или артерии. Недопустимо взятие крови для определения стерильности через установленные внутривенные или внутриаартериальные катетеры, так как это может привести к ложноположительным результатам. Кровь сеют на питательные среды из расчета 1 объем крови на 10 объемов питательной среды. При таком соотношении нейтрализуется антибактериальное действие крови, обусловленное содержанием в ней факторов естественного иммунитета.

Образцы крови для определения стерильности берут не менее 3 раз в течение 1 сут при подостром ИЭ, а в случае тяжелого состояния больного или острого ИЭ, когда требуется незамедлительное начало антибактериальной терапии, кровь берут каждые 15—20 мин. Целесообразно проводить взятие крови при ознобе или на высоте лихорадки.

Флаконы со средой, содержащей кровь, в срочном порядке доставляют в бактериологическую лабораторию для исследования, не допуская переохлаждения. Если немедленная доставка материала в лабораторию невозможна (ночные часы и т.п.), его необходимо держать в термостате при температуре 37°C с последующим направлением в лабораторию. Хранение флаконов с кровью в холодильнике недопустимо, так как приводит к гибели микрофлоры в среде и получению отрицательного результата исследования.

Доказательством причастности микроорганизма к развитию заболевания является стабильность его выделения, т.е. получение роста одного и того же микроорганизма при двух посевах крови и более. Однократное выделение может быть связано с загрязнением материала на любом из этапов исследования.

Положительный результат бактериологического исследования получают не всегда. Несмотря на то что, по данным зарубежных исследователей, высеять возбудитель не удается менее чем у 5% больных ИЭ, согласно данным отечественных авторов, частота отрицательного результата бактериологического исследования достигает 28,4—87%. Поэтому отсутствие

роста микрофлоры в посевах крови для определения стерильности не исключает ИЭ. Широкое раннее и не всегда обоснованное применение антибиотиков лихорадящим больным на догоспитальном этапе остается в настоящее время одной из основных причин отсутствия роста микрофлоры при посеве крови для определения стерильности.

Посев артериальной крови из бедренной артерии позволяет выделить возбудителя в 67,7% случаев, из левого предсердия — в 75% случаев. Микробиологическое исследование клапана, удаленного во время операции, способствует установлению этиологии заболевания в 76,8% случаев.

В последние годы для идентификации возбудителя наряду с традиционными культуральными методами стали использовать более чувствительный **молекулярно-биологический метод**, в частности полимеразную цепную реакцию. С ее помощью стала возможна идентификация бактериальной ДНК возбудителя ИЭ у пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования. В тех случаях, когда невозможно провести определение чувствительности редких возбудителей ИЭ, молекулярный метод позволяет не только идентифицировать микроорганизм, но и оценить его резистентность к антибиотикам по гену антимикробной устойчивости.

ЭхоКГ

Метод позволяет выявить вегетации на клапанах сердца, а также абсцессы фиброзного кольца, перфорации створок клапанов и внутрисердечные свищи. При этом ЧПЭхоКГ является значительно более чувствительным методом, чем трансторакальная ЭхоКГ (табл. 33.1). Чувствительность ЧПЭхоКГ для диагностики ИЭ достигает 84—96%, специфичность — 63—91,5% прогностическая ценность положительного результата составляет 76%, а прогностическая ценность отрицательного результата — 94%.

Бактериологическое исследование (посев) крови и ЭхоКГ являются основными методами диагностики ИЭ.

Таблица 33.1. Информативность трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ в диагностике ИЭ

Признак ИЭ	Трансторакальная ЭхоКГ		Чреспищеводная ЭхоКГ	
	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
Вегетации	71—81	85—91	88—97	97—99
Абсцессы				
клапанного				
кольца	28	—	87	—
ИЭПК	36	—	82	—

«—» означает отсутствие данных.

Для диагностики ИЭ применяют также следующие **лабораторные исследования**:

- общий анализ крови (СОЭ повышена более чем у 90% больных ИЭ, нормальную СОЭ при ИЭ обычно обнаруживают только у больных с СН; умеренная нормоцитарная нормохромная анемия отмечается в 70—90% случаев, лейкоцитоз — в 10—30% случаев);
- биохимический анализ крови (повышение уровня креатинина выявляют у 10—30% больных ИЭ);
- обнаружение в крови ревматоидного фактора (у 50% больных);
- определение титров ЦИК (ЦИК в высоком титре обнаруживают у 65—100% больных, под действием лечения ЦИК исчезают);
- электрофорез белков сыворотки (диспротеинемия — повышенный уровень γ -глобулинов, реже γ_2 -глобулинов — встречаются у большинства больных ИЭ);
- определение уровней иммуноглобулинов и комплемента (гипокомплементемия обнаруживают в 5—40% случаев, в особенности при диффузном гломерулонефрите);
- общий анализ мочи (у 50—65% больных возможна протеинурия, у 30—50% больных — микрогематурия).

Однако результаты этих исследований имеют вспомогательное значение.

При **рентгенографии органов грудной клетки** возможно выявление расширения тени сердца и признаков застоя в малом круге кровообращения у больных с выраженным клапанным пороком и СН. При рентгенографии также можно выявить

инфаркты легких, возникшие вследствие эмболий.

УЗИ и КТ органов брюшной полости используют для выявления инфарктов и абсцессов внутренних органов у больных с возможными тромбоэмболиями. С аналогичной целью используют **КТ и МРТ головного мозга** (при наличии клинических признаков эмболии).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику ИЭ необходимо производить с целым рядом заболеваний:

- острыми инфекционными заболеваниями (на начальных стадиях), в том числе гриппом, брюшным тифом, малярией;
- системной красной волчанкой (особенно при наличии сыпи, артралгий, миалгий);
- ревматизмом (при субклиническом течении или наличии артралгий и артритов);
- миксомой предсердия;
- серповидно-клеточной анемией;
- системными васкулитами;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- сепсисом и др.

Общие принципы лечения

- **Госпитализация** необходима во всех случаях ИЭ или подозрения на него. Если после 10—14 сут пребывания в стационаре состояние больного стабилизи-

руется и риск развития осложнений невелик (т.е. при быстром снижении температуры тела, отрицательном результате повторного посева крови, в отсутствие нарушений сердечного ритма и проводимости, признаков СН и эмболий), лечение можно продолжить в амбулаторных условиях.

- **Начало лечения.** Антимикробную терапию необходимо начинать сразу после взятия крови для бактериологического исследования. При тяжелом течении эмпирическую терапию начинают не позднее чем через 2 ч с момента постановки диагноза. Антимикробную терапию выбирают эмпирически в зависимости от типа клапанов (естественные, протезированные) и клинической картины. При субклиническом течении подострого ИЭ или нехарактерной клинической картине можно отложить начало лечения до получения результатов посева крови (24—48 ч).

Необходимо исследовать **чувствительность** возбудителя к антибиотикам путем определения **минимальной подавляющей концентрации (МПК)** и **минимальной бактерицидной концентрации (МБК)**.

- **Культуры выделенных у больного возбудителей ИЭ** целесообразно хранить в течение нескольких месяцев, чтобы в случае низкой эффективности начальной антимикробной терапии можно было определить чувствительность к более широкому спектру антибиотиков.
- Применяют **бактерицидные антибиотики** в высоких дозах для профилактики развития антибиотикорезистентности. Антибиотики бактериостатического действия (группы тетрациклина и эритромицина) являются препаратами выбора только при таких редких возбудителях ИЭ, как хламидии, микоплазма, бруцеллы и риккетсии.
- Лечение должно быть **длительным**. Классическая схема терапии ИЭ предусматривает 4 нед эффективной терапии при стрептококковой этиологии, 6 нед при энтерококковой, стафилококковой этиологии, а также при неустановленном возбудителе. Под эффективной антибактериальной терапией подразуме-

вается такая терапия, которая позволяет добиться стойкой нормализации температуры тела, после чего терапию продолжают еще 4 или 6 нед. Смену антибиотиков производят только в случаях возникновения второй волны лихорадки, не связанной с развитием эмболических осложнений или лекарственной аллергии, когда можно предполагать развитие резистентности возбудителя к применяемым антибиотикам.

- Предпочтительно **внутривенное введение антибиотиков**, так как оно обеспечивает постоянную концентрацию препаратов в крови.
- **Глюкокортикоидные средства.** Несмотря на более чем полувековой опыт применения ГКС, оказывающим выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, при высокой иммунологической активности ИЭ результаты такого лечения неоднозначны. По некоторым данным, использование ГКС при ИЭ обуславливает более высокую летальность больных, частое развитие тромбозмембранных осложнений (в 2 раза) и застойной СН, а также снижение фагоцитарной активности лейкоцитов. Применение ГКС не предотвращает деструкцию клапанного аппарата, а, подавляя воспалительную реакцию, возможно, даже способствуют его более быстрому разрушению.

ГКС абсолютно показаны при развитии у больных с подострым ИЭ аллергической реакции на применение антибиотиков, бактериального шока, быстропрогрессирующего нефрита в связи с реальной угрозой гибели почек. У больных с иными иммунными проявлениями болезни альтернативой применению ГКС является плазмаферез. Механическое удаление из кровотока ЦИК и других продуктов иммунновоспалительных процессов может предотвратить дальнейшее прогрессирование аутоиммунных проявлений и иммунокомплексного поражения внутренних органов.

- **Хирургическое лечение.** Частота хирургического вмешательства при ИЭ зависит от своевременности диагностики, наличия осложнений и вида возбу-

дителя. Так, в протезировании клапанов нуждаются около 17% больных стрептококковым ИЭ и 50—70% больных стафилококковым ИЭ.

Общими показаниями к хирургическому лечению служат:

- прогрессирующая СН, развитие приступов сердечной астмы, появление периферических отеков, развитие острой аортальной или митральной недостаточности;
- неэффективность антимикробной терапии, а также формирование абсцесса фиброзного кольца или миокарда;
- ИЭ протезированного клапана, особенно ранний ИЭ механического клапана;
- повторные тромбоэмболии;
- грибковый эндокардит.

Современные методы защиты миокарда позволяют выполнять операцию на клапанном аппарате в любой стадии ИЭ. Ближайшие послеоперационные результаты лучше у лиц, оперированных в ранней стадии заболевания, при сохранившихся резервах миокарда. Однако раннее вмешательство в активной фазе сопряжено с риском рецидивирования ИЭ на клапанном протезе и более высокой летальностью. Длительное ожидание ремиссии чревато развитием тяжелой СН, при которой больной становится неоперабельным. Оптимальной считается продолжительность предоперационной антибактериальной терапии не менее 4 нед. Срок оперативного вмешательства и длительность антибактериальной терапии определяют индивидуально.

К новым методам хирургического лечения больных активным ИЭ следует отнести применение криосохраненных аллотрансплантатов, ксенотрансплантатов и реконструктивные вмешательства на клапанах сердца, что снижает частоту реинфекции.

Этиотропная терапия

ИЭ, вызванный *Streptococcus viridans*

Режимы антибактериальной терапии стрептококкового ИЭ основываются глав-

ным образом на величине МПК пенициллина в отношении выделенных штаммов возбудителей.

При высокой чувствительности *S. viridans* к пенициллину (МПК пенициллина менее 0,1 мг/л):

Бензилпенициллин (натриевая соль)
в/в или в/м по 2—3 млн ЕД
6 р/сут, 4 нед **или**
Цефтриаксон¹ в/в или в/м 2 г
1 р/сут, 4 нед.

Данная терапия позволяет достигать клинико-бактериологической ремиссии в 98% случаев ИЭ.

При относительной резистентности *S. viridans* к пенициллину (МПК пенициллина <0,5> 0,1 мг/л, а также при неизвестной чувствительности):

Ампициллин в/в или в/м по 2 г
4—6 р/сут, 4 нед

+

Гентамицин¹ в/в или в/м по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 4 нед **или**
Безилпенициллин (натриевая соль)
в/в или в/м по 3 млн. ЕД 6 р/сут,
4 нед

+

Гентамицин¹ в/в или в/м по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 4 нед **или**
Цефазолин или цефалотин в/в или в/м
по 2 г 3 р/сут, 4 нед **или**
Цефтриаксон в/в или в/м 2 г 1 р/сут,
4 нед **или**
Цефотаксим в/в или в/м по 1—2 г
3—4 р/сут, 4 нед **или**
Ванкомицин² в/в или в/м по 1 г
2 р/сут, 4 нед **или**
Рифампицин внутрь 0,3 г
2—3 р/сут, 4 нед.

¹ Дозировка гентамицина в мг/кг массы тела у пациентов, страдающих ожирением, создаст более высокую концентрацию препарата в сыворотке крови, чем у худых пациентов. Для тучных пациентов дозировку следует рассчитывать исходя из идеальной массы тела для их роста. Относительными противопоказаниями к применению гентамицина являются возраст старше 65 лет, почечная недостаточность, неврит слухового нерва.

² Суточная доза не должна превышать 2 г/сут, если не проводится мониторинг сывороточной концентрации.

Введение аминогликозидов возможно равными дозами 2—3 р/сут или всей суточной дозы однократно внутривенно и/или внутримышечно. Доказана хорошая переносимость однократного введения полной суточной дозы аминогликозидов при равной или более высокой эффективности по сравнению с дробным введением препарата. Однако клинических доказательств, подтверждающих преимущество однократного или дробного введения аминогликозидов при ИЭ, нет.

В качестве **альтернативных ЛС** применяют следующие:

Амоксициллин/клавулановая кислота
в/в или в/м по 1,2—2,4 г
3—4 р/сут, 4 нед **или**
Ампициллин/сульбактам в/в или в/м
по 2 г 3—4 р/сут, 4 нед.

У больных с аллергией к пенициллину и другим — лактамным антибиотикам препаратом выбора является ванкомицин. При длительном внутривенном применении ванкомицина могут возникать лихорадка, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Он обладает ото- и нефротоксичностью, вызывает местное раздражающее действие (тромбофлебиты). Внутривенная инфузия должна продолжаться более 1 ч во избежание возникновения индуцированного гистамином синдрома «красного человека», проявляющегося зудом и покраснением кожных покровов, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, гипотонией, тахикардией.

При низкой чувствительности к пенициллину (МПК более 0,5 мг/л) рекомендуется применять те же схемы и дозы, что и для лечения энтерококкового ИЭ.

ИЭ, вызванный *Staphylococcus aureus*

Все стафилококки по чувствительности к метициллину (оксациллину) делятся на метициллинчувствительные и метициллинрезистентные. Частота выделяемых метициллинрезистентных штаммов различается в разных странах и колеблется от 8 до 40% среди всех выделенных штаммов *S. aureus*. В России метициллинрезистентные штаммы составляют 33,5% от всех штаммов *S. aureus*. Наиболее часто

метициллинрезистентный *S. aureus* выделяют в ожоговых отделениях (77,5%), отделениях реанимации и интенсивной терапии (54,8%), травматологии и ортопедии (42,1%), тогда как в общехирургическом отделении только 10,9%, а в отделениях терапевтического профиля — в 7,7% случаев.

Лечение при выделении метициллинчувствительного коагулазопозитивного или коагулазонегативного *S. aureus*:

Оксациллин в/в или в/м по 2 г
6 р/сут, 4—6 нед

+

Гентамицин в/в или в/м по 3 мг/кг
1—3 р/сут (добавляют
по усмотрению врача на 3—5 сут),
4—6 нед **или**

Цефазолин или цефалотин в/в или в/м
по 2 г 3—4 р/сут, 4—6 нед

+

Гентамицин в/в или в/м по 3 мг/кг
1—3 р/сут (добавляют
по усмотрению врача на 3—5 сут),
4—6 нед **или**

Цефотаксим в/в или в/м по 2 г
3 р/сут, 4—6 нед

+

Гентамицин в/в или в/м по 3 мг/кг
1—3 р/сут (добавляют
по усмотрению врача на 3—5 сут),
4—6 нед **или**

Имипенем/циластатин в/в или в/м
по 0,5 г 4 р/сут, 4—6 нед **или**

Меропенем в/в или в/м по 1 г 3 р/сут,
4—6 нед **или**

Ванкомицин в/в или в/м по 1 г
2 р/сут, 4—6 нед **или**

Рифампицин внутрь по 0,3 г 3 р/сут,
4—6 нед.

Ампициллин не обладает противостафилококковой активностью и поэтому при стафилококковом ИЭ нет оснований для его назначения. Пенициллин тоже не следует назначать при подозрении на стафилококковый ИЭ в связи с тем, что к нему чувствительны менее 5% выделенных штаммов *S. aureus*. Лишь в случае идентификации чувствительного к пенициллину *S. aureus* оправдано применение пенициллина в качестве **альтернативного ЛС**:

Бензилпенициллин (натриевая соль)
в/в по 4 млн ЕД 6 р/сут,
4—6 нед.

При ИЭ, вызванном метициллинчувствительным стафилококком, ванкомицин может быть менее эффективным, чем оксациллин, в связи с медленным подавлением возбудителя. Его назначение обосновано лишь при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.

Лечение больных стафилококковым ИЭ гентамицином в сочетании с полусинтетическими пенициллинами в течение 2 нед усиливает нефротоксический эффект гентамицина в отсутствие каких-либо клинических доказательств повышения эффективности лечения. Более того, многие штаммы метициллинрезистентного *S. aureus* резистентны также к аминогликозидам. Поэтому добавлять аминогликозиды нужно только при лечении ИЭ, вызванного чувствительными к аминогликозидам штаммами *S. aureus*, а продолжительность их применения должна быть ограничена 3—5 днями.

Лечение при выявлении метициллинрезистентных штаммов стафилококков. Как правило, они резистентны к цефалоспорином и карбапенемам, поэтому назначение этих препаратов нецелесообразно:

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут,
4—6 нед **или**

Линезолид в/в по 0,6 г 2 р/сут,
4—6 нед.

Линезолид характеризуется высокой биодоступностью, достигающей 100%, и хорошей всасываемостью из ЖКТ. В связи с этим линезолид удобен для проведения ступенчатой антимикробной терапии: начало лечения с внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральные формы ЛС.

Большинство штаммов стафилококка высокочувствительны к рифампицину, но к нему быстро развивается резистентность, если он применяется в виде монотерапии. Поэтому не рекомендуется плановое применение рифампицина для лечения стафилококкового ИЭ естественного клапана. Он используется лишь в качестве дополнительного лечения при неэф-

фективности традиционной антимикробной терапии.

Лечение ИЭПК, вызванного метициллинрезистентным *S. aureus* или метициллинрезистентным коагулазонегативным *S. aureus* в течение 1 года после операции протезирования клапана:

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут,
4—6 нед

+

Гентамицин в/в по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 2 нед

+

Рифампицин в/в по 0,3 г 2 р/сут
(можно также назначать внутрь),
4—6 нед.

Вместо ванкомицина возможно применение линезолида, а вместо аминогликозидов можно использовать фторхинолоны.

Лечение ИЭПК, вызванного метициллинчувствительным стафилококком в течение 1 года после операции протезирования клапана:

Оксациллин в/в по 2 г 6 р/сут,
4—6 нед

+

Гентамицин в/в по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 2 нед

+

Рифампицин в/в по 0,3 г 2 р/сут
(можно назначать внутрь),
4—6 нед.

При наличии аллергии к пенициллину оксациллин можно заменить на цефалоспорины I поколения или ванкомицин.

ИЭ, вызванный *Enterococcus spp.*

Режимы антибактериальной терапии энтерококкового ИЭ основываются главным образом на чувствительности выделенных штаммов к пенициллину и аминогликозидам по величине МПК. Лечение энтерококкового ИЭ затрудняется низкой чувствительностью к антибиотикам, особенно у *Enterococcus faecium*. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином, фторхинолоном, которые не следует назначать при энтерококковом ИЭ. Энтерококки относительно резистентны к пенициллину (ампициллину) и ванкомицину, а также к стандартным

терапевтическим концентрациям аминогликозидов. Пенициллин (ампициллин) или ванкомицин в сочетании с определенными аминогликозидами (только со стрептомицином или гентамицином) в результате синергизма оказывают бактерицидное действие на эти микроорганизмы.

Другие аминогликозиды, например, тобрамицин или амикацин в комбинации с пенициллином (ампициллином) или ванкомицином, не обладают синергизмом действия в отношении энтерококка и поэтому не могут быть использованы для лечения энтерококкового ИЭ:

	Бензилпенициллин (натриевая соль) в/в по 4–5 млн ЕД 6 р/сут, 4–6 нед
+	
	Гентамицин в/в по 3 мг/кг 1–3 р/сут, 4–6 нед или Ампициллин в/в по 2 г 6 р/сут, 4–6 нед
+	
	Гентамицин в/в по 3 мг/кг 1–3 р/сут, 4–6 нед или Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут, 4–6 нед
+	
	Гентамицин в/в по 3 мг/кг 1–3 р/сут, 4–6 нед или Линезолид в/в по 0,6 г 2 р/сут, 4–6 нед.

Если энтерококки высоко резистентны к пенициллинам (МПК более 16 мг/л), то препаратом выбора является ванкомицин, который применяют в сочетании с аминогликозидом. При резистентности энтерококка к пенициллинам за счет продукции β -лактамаз можно применить альтернативное ЛС:

	Ампициллин/сульбактам в/в по 2 г 3–4 р/сут, 4–6 нед.

Стандартный курс лечения энтерококкового эндокардита составляет не менее 4 нед, а при длительности заболевания более 3 мес до начала лечения, развитии осложнений и ИЭПК комбинированная терапия должна продолжаться не менее 6 нед.

Продолжительная терапия аминогликозидами может осложняться ототоксическими и/или нефротоксическими эф-

фектами, менее частыми у детей, чем у взрослых. Стрептомицин прежде всего является ототоксичным, а гентамицин — нефротоксичным препаратом. В отличие от нефротоксичности, ототоксические осложнения часто необратимы. Поэтому необходим контроль уровня аминогликозидов в сыворотке крови для предупреждения высоких пиковых и остаточных концентраций, которые могут вызвать токсические реакции.

В Европе более 5%, а в США около 15–20% выделяемых штаммов энтерококка резистентны к ванкомицину, и их распространенность растет в связи с возможностью передачи этого свойства через плазмиды. Поэтому необходимо применение этого высокоэффективного антибиотика только по строгим показаниям. Для лечения тяжелых инфекций, вызванных резистентными или малочувствительными к ванкомицину энтерококками (МПК 4–16 мг/л) предложен новый антибиотик линезолид, лечение которым начинают с внутривенных инфузий, в последующем переходят на прием его внутрь в той же дозе. Линезолид не обладает нефротоксичностью благодаря двойному пути выведения (печень — 70%, почки — 30%), и его можно применять у больных с почечной недостаточностью.

ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*

Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину встречается все чаще (до 25% штаммов *S. pneumoniae* в США, до 9% штаммов — в России). При ИЭ, вызванном *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллину, ЛС выбора служат:

	Линезолид в/в по 0,6 г 2 р/сут, 4–6 нед или Цефотаксим в/в по 2 г 6 р/сут, 4–6 нед или Цефтриаксон в/в по 2 г 1 р/сут, 4–6 нед.

В качестве альтернативных ЛС применяют:

	Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут, 4–6 нед или Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут, 4–6 нед.

Для лечения ИЭ, вызванного резистентным к пенициллину *S. pneumoniae*, предложен линезолид. «Респираторные» фторхинолоны III и IV поколений — левифлоксацин и моксифлоксацин — удобны для проведения ступенчатой терапии.

ИЭ, вызванный редкими возбудителями

Возбудители, относящиеся к медленно растущим «привередливым» грамотрицательным бактериям группы НАСЕК, включают следующие микроорганизмы: *Haemophilus arophilus*, *Haemophilus pararrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. Они медленно растут в стандартных культурах крови, и для их выявления требуется продолжительная инкубация — 2 нед и более. В структуре этиологических факторов ИЭ они составляют 3—7%. В конце прошлого века были идентифицированы штаммы НАСЕК, вырабатывающие лактамазы. В связи со сложностью проведения тестов на антимикробную чувствительность микроорганизмы группы НАСЕК должны рассматриваться как ампициллинрезистентные. В связи с этим для лечения ИЭ, вызванного возбудителями этой группы, применяют следующие ЛС:

Цефтриаксон в/в по 2 г 1 р/сут,

4—6 нед **или**

Ампициллин в/в по 2 г 6 р/сут,

4—6 нед

+

Гентамицин в/в по 3 мг/кг

1—3 р/сут, 4—6 нед.

Длительность терапии составляет 4 нед при поражении естественного клапана и 6 нед при ИЭПК.

ИЭ, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*

В процессе лечения у *Ps. aeruginosa* быстро меняется чувствительность к применяемым антибиотикам. После непродолжительного их применения резистентность к антисинегной пенициллину (карбенициллин, пиперацillin и др.) развивается в большом проценте случаев. По результатам исследований чувстви-

тельности штаммов *Ps. aeruginosa*, выделенных от пациентов с больничными инфекциями в отделениях реанимации, наибольшей активностью обладали меропенем, амикацин, цефтазидим, имипенем, частота резистентности к которым составляет соответственно 3, 6, 12,2 и 21,9%:

Цефтазидим в/в по 2 г 2—3 р/сут,
4—6 нед

+

Амикацин в/в по 0,5 г 2 р/сут,
4—6 нед **или**

Меропенем в/в по 1 г 3 р/сут,
4—6 нед

+

Амикацин в/в по 0,5 г 2 р/сут,
4—6 нед **или**

Имипенем/циластатин в/в по 0,5 г
4 р/сут, 4—6 нед

+

Амикацин в/в по 0,5 г 2 р/сут,
4—6 нед.

ИЭ, вызванный грибами

Для снижения чрезвычайно высокой летальности (72%) при грибковом эндокардите в начале 1960-х годов был предложен комбинированный медикаментозно-хирургический метод лечения. Наилучшие результаты лечения достигаются при комбинированной терапии липосомальным амфотерицином В с ранним хирургическим лечением. Амфотерицин В назначают внутривенно в дозе 0,5 мг/кг/сут. На общий курс противогрибковой терапии, включающий предоперационный и послеоперационный периоды, дают 2—3 г препарата. Добавление 5-флуцитозина к амфотерицину В обеспечивает синергизм *in vitro* для некоторых грибов:

Амфотерицин В в/в 0,5 мг/кг/сут

+

Флуцитозин* в/в
100—200 мг/кг/сут.

Краткосрочная и амбулаторная антибактериальная терапия ИЭ

Затраты на лечение одного больного стафилококковым ИЭ в США достигают 47 200 долларов. Высокая стоимость дли-

тельного госпитального лечения явилась поводом для поиска альтернативных путей терапии. Сформировались два направления сокращения затрат: применение коротких 2-недельных схем антимикробной терапии и амбулаторное лечение больных.

Короткие 2-недельные схемы терапии основаны на использовании комбинированной терапии и применяются преимущественно при стрептококковой (*S. viridans*, *S. bovis*) этиологии ИЭ. Показанием к использованию коротких схем служит высокая чувствительность возбудителя к пенициллину (МПК менее 0,1 мг/л):

Бензилпенициллин (натриевая соль) в/в по 3 млн ЕД 6 р/сут, 2 нед

+

Гентамицин в/в по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 2 нед **или**

Цефтриаксон в/в по 2 г 1 р/сут, 2 нед

+

Нетилмицин в/в по 4 мг/кг
1—2 р/сут, 2 нед **или**

Оксациллин в/в по 2 г 6 р/сут, 2 нед

+

Гентамицин в/в по 3 мг/кг
1—3 р/сут, 2 нед.

Короткий 2-недельный курс антибактериальной терапии возможен и при ИЭ, вызванном чувствительным к метициллину *S. aureus*, причем у инъекционных наркоманов при соблюдении двух условий: только при поражении клапанов правых отделов сердца и в отсутствие эмболических осложнений. Препаратами выбора является комбинация оксациллина 12 г/сут с аминогликозидами 1 мг/кг 3 р/сут (см. выше).

Использование комбинаций гликопептидов (ванкомицина, тейкопланина) с гентамицином для краткосрочной 2-недельной терапии стафилококкового ИЭ правых отделов сердца у наркоманов оказалось неэффективным в связи с медленным уничтожением микроорганизмов.

Критерии отбора больных для коротких схем лечения:

- ИЭ естественного клапана;
- вегетации не более 5 мм по данным ЭхоКГ;

- отсутствие аортальной недостаточности;
- отсутствие осложнений: СН, тромбоэмболий, нарушений проводимости;
- отчетливый клинический эффект антибактериальной терапии в течение 7 дней: нормализация температуры тела, улучшение самочувствия, появление аппетита.

Другим направлением сокращения расходов на лечение является частичный или полный курс **амбулаторной антибактериальной терапии**.

В течении ИЭ наиболее значимыми являются первые 2 нед лечения. В это время осуществляют подбор антибактериальной терапии, определяют ее переносимость, выявляют осложнения заболевания и оценивают риск развития осложнений в будущем. Основными из них являются СН и эмболии. В первые 2 нед пребывания больных в стационаре развивается большая часть осложнений, в том числе эмболических. После 2 нед применения антибиотиков вегетации уплотняются и частота эмболий снижается. Поэтому считается оправданным 1—2-недельные курсы стационарного лечения пациентов ИЭ с последующим возможным переводом на амбулаторное лечение.

Лечение на дому предусматривает выполнение назначенных инъекций приходящей медицинской сестрой. Пациент должен быть хорошо информирован о возможных осложнениях болезни. Предусмотрена также оперативная связь больного с лечащим врачом, который вел пациента в стационаре и имеет возможность оценивать малейшие изменения в заболевании. Ежедневный контроль необходим для своевременной диагностики развития осложнений или установления неэффективности антибактериальной терапии. При необходимости больного госпитализируют.

При амбулаторном или домашнем лечении требуются особые осторожность и осмотрительность. Описаны случаи летальных исходов из-за развития осложнений у пациентов, получавших терапию амбулаторно. Поэтому отбор пациентов для перевода на амбулаторное лечение дол-

жен быть тщательным. Для этого необходимо использовать следующие **критерии отбора пациентов для амбулаторной антибактериальной терапии ИЭ**:

Фазы лечения	Критерии отбора
Критическая фаза (0–2 нед)	Критерии включения • ИЭ, вызванный <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i> • Стабильное состояние без лихорадки, стабильная ЭКГ и отрицательный результат бактериологического исследования крови • Отсутствие осложнений у больного, не относящегося к группе высокого риска
Фаза продолжения лечения (2–4 или 2–6 нед)	Критерии исключения • Наличие осложнений ИЭ: СН, нарушения проводимости, абсцессы клапанного кольца, нарушение психики • ИЭ высокого риска: острый ИЭ, поражение аортального клапана, ИЭ протезированного клапана, ИЭ, вызванный высоковирулентными (<i>S. aureus</i>, <i>S. pyogenes</i> и др.) или редкими (<i>Ps. aeruginosa</i>, <i>Coxiella</i> и др.) возбудителями • ИЭ с неустановленным возбудителем • Высокий риск развития эмболических осложнений

Эмпирическая антибактериальная терапия

Часто в связи с тяжестью состояния пациента антибактериальную терапию приходится назначать эмпирически сразу после взятия крови для бактериологического исследования.

Наиболее частыми возбудителями ИЭ являются *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, поэтому начальная эмпирическая терапия должна быть или противострептококковой или противостафилококковой направленности. Для ориентировочного определения этиологии ИЭ по клиническим данным обязательно следует провести анализ входных ворот инфекции, провоцирующих факторов, характера начала заболевания, темпера-

турной реакции и осложнений заболевания, развившихся к этому времени. Каждый из анализируемых факторов имеет свою эпидемиологию, что помогает в выборе антибактериального режима.

Входные ворота инфекции при ИЭ ассоциируются с определенными возбудителями. Экстракция зуба или другие манипуляции в полости рта связаны с *S. aureus* или *Enterococcus*; нагноительные заболевания кожи и подкожной клетчатки (абсцессы, стрептодермии) — с *Staphylococcus spp.* или *S. pyogenes*; мочевиная инфекция у мужчин (аденомэктомия, хронический пиелонефрит, эпидидостомы) — с *Enterococcus* или грамотрицательными возбудителями; у женщин кесарево сечение или инфицированный аборт — с *Enterococcus*, *Staphylococcus spp.* или анаэробной флорой; инфицирование подключичного катетера — с *Staphylococcus spp.*; кардиохирургические вмешательства — с *Staphylococcus spp.*, грамотрицательными возбудителями, грибами.

В настоящее время сформировались два принципиально разных подхода к выбору начальной эмпирической терапии. Подход по принципу нарастания подразумевает постепенное наращивание усилия: начало лечения с наиболее простого и часто используемого препарата (ампициллина или оксациллина, цефалоспоринов I поколения), а в отсутствие эффекта через 3–5 дней — назначение антибиотика с большей активностью (цефалоспорины III поколения), вплоть до новейших антибиотиков широкого спектра действия (карбапенемы, цефепим).

Напротив, тяжелое состояние больного служит основанием для другого подхода: начала лечения с новейших антибиотиков широкого спектра действия (карбапенемы, цефепим). Эффективная начальная эмпирическая терапия позволяет выиграть время, необходимое для получения результатов бактериологического исследования крови. В последующем осуществляется переход на узконаправленную этиотропную антибактериальную терапию с учетом максимальной чувствительности выделенного возбудителя. Эффективная начальная эмпири-

ческая терапия способствует снижению летальности. В тех случаях, когда установить возбудитель не удастся, продолжают эмпирическую терапию.

Существуют следующие схемы эмпирической антимикробной терапии для больных ИЭ с неустановленным возбудителем (табл. 33.2).

Для оценки эффективности проводимого лечения в конце 1-й недели антибактериальной терапии целесообразно повторить бактериологическое исследование крови. При длительной антибактериальной терапии необходимо проводить бактериологическое исследование материала, взятого с корня языка, и бактериологическое исследование мочи для выявления грибов.

Иммунотерапия

Важное место в комплексной терапии тяжело больных ИЭ занимает пассивная иммунотерапия ИЭ, в основе которой лежит стремление нейтрализовать микробные токсины, циркулирующие в крови,

путем введения готовых антитоксических веществ. Наиболее эффективными препаратами для пассивной иммунизации являются гипериммунная плазма в зависимости от вида возбудителя (антистафилококковая, антисинегнойная и др.) и нормальный иммуноглобулин человека для внутривенного введения. Противопоказанием к введению иммуноглобулина является повышенная чувствительность к иммуноглобулину человека, особенно при наличии к нему антител и дефицита в крови IgA.

Активным началом антистафилококковой плазмы служат противостафилококковые антитела и антиоксин-лизин — белок тромбоцитарного происхождения с бактерицидными свойствами, а также агглютинины.

Антистафилококковая плазма в/в
капельно 125—250 мл (1—2 дозы)
ежедневно или через день;
4—6 вливаний на курс **или**
Антисинегнойная плазма в/в
капельно в среднем по 250 мл
ежедневно или через день;
4—6 вливаний на курс.

Таблица 33.2. Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита при отрицательном результате бактериологического исследования

Клиническая форма	Основная схема	Альтернативная схема
Острое течение: поражение естественного клапана	Оксациллин в/в по 2 г 6 р/сут + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут	Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут
Подострое течение: поражение естественного клапана	Ампициллин/сульбактам в/в по 3 г 4 р/сут, 4 нед + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед	Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут 4 нед + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед или Цефтриаксон в/в по 2 г 1 р/сут, 4 нед
Подострое течение: поражение искусственного клапана	Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед Рифампицин в/в по 0,3—0,45 г 2 р/сут, 4 нед	+ Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед
ИЭ у инъекционных наркоманов	Оксациллин в/в по 2 г 6 р/сут, 4 нед + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед	Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут, 4 нед + Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут, 4 нед

Коррекция нарушений системы гемостаза

Основной формой нарушения системы гемостаза при ИЭ является хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

При развитии тромбгеморрагических осложнений (тромбоэмболии различных локализаций) рекомендовано применение дезагрегантов и гепарина, а при критическом снижении уровня антитромбина III в крови (менее 80%) — проведение заместительной терапии свежезамороженной плазмой, содержащей антитромбин III (количество доз определяют по уровню антитромбина III). Подробное изложение схем лечения не входит в задачи данной главы.

Методы детоксикации

Развитие ИЭ представляет собой не просто срыв иммунитета, а несомненную неспособность макрофагальной системы к адекватному удалению образующихся иммунных комплексов, криоглобулинов, криофибриногена и др. **Лечебный плазмаферез** может играть роль фактора, ликвидирующего блокаду макрофагальной системы. Удаление плазмы с замещением белковыми и солевыми растворами ведет к поступлению в кровяное русло из тканей собственной плазмы и улучшению реологических свойств крови.

Курс лечения состоит из 3—5 процедур с удалением около $\frac{3}{4}$ объема циркулирующей плазмы за сеанс. Удаленную плазму замещают белковыми препаратами (альбумином, свежезамороженной плазмой) и растворами кристаллоидов.

Плазмаферез показан в комплексе лечебных мероприятий тяжелобольным ИЭ, а также больным с аутоиммунными проявлениями: механическое удаление из кровотока ЦИК. Он уменьшает угрозу прогрессирования иммунных нарушений. Лечебный плазмаферез может быть альтернативой применению ГКС у больных с подострым ИЭ с аутоиммунными проявлениями. Наконец, он показан больным с

некупируемой инфекцией при подготовке пациентов к предстоящей операции протезирования клапана сердца. Лечебный плазмаферез — важный, но дополнительный метод лечения, который без эффективной антибактериальной терапии сам по себе не приводит к выздоровлению пациентов.

Широкое распространение получил метод **ультрафиолетового облучения крови**.

Профилактика ИЭ

Профилактика развития ИЭ у лиц с повышенным риском сводится к кратковременному применению антибиотиков перед определенными вмешательствами и манипуляциями с целью предотвращения или уменьшения бактериемии путем достижения необходимой концентрации антибиотика в крови до момента ее возникновения в течение всего вмешательства, сопряженного с выходом микроорганизмов в кровоток, и в течение 3—4 ч после него.

Профилактику рекомендуется проводить у больных с высоким и умеренным риском развития ИЭ (см. ниже) перед выполнением следующих вмешательств:

- экстракция или имплантация зуба;
- все вмешательства на периодонте, в том числе профилактическая очистка зубов или имплантантов, если ожидается кровотечение;
- тонзиллэктомия, аденоидэктомия;
- оперативные вмешательства с повреждением слизистой оболочки дыхательных путей;
- склерозирующая терапия при варикозном расширении вен пищевода;
- бужирование сужений пищевода;
- эндоскопическая ретроградная холангиография, операции на желчных путях или кишечнике;
- оперативные вмешательства на предстательной железе, цистоскопия, бужирование уретры.

При вмешательствах на полости рта, верхних дыхательных путях, пищеводе:

Амоксициллин внутрь 2 г (взрослым)
за 1 ч до начала процедуры **или**

Амоксициллин внутрь 50 мг/кг (детям) за 1 ч до начала процедуры.

При наличии аллергии к пенициллину назначают клиндамицин.

Внутрь за 1 час до начала процедуры:

Клиндамицин внутрь 0,6 г (взрослым) за 1 ч до начала процедуры **или**

Клиндамицин внутрь 20 мг/кг (детям) за 1 ч до начала процедуры.

Высокий риск развития ИЭ.

- Протезированные клапаны сердца, включая биопротезы и гомологичные трансплантаты.
- Ранее перенесенный ИЭ.
- Сложные врожденные пороки сердца синего типа (транспозиция крупных артерий, тетрада Фалло и др.).
- Наличие системных легочных шунтов или соустьев после хирургических операций.

Средний риск развития ИЭ.

- Большинство других врожденных пороков сердца.
- Приобретенные клапанные пороки.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Пролабирование митрального клапана с регургитацией и/или утолщением створок.

При вмешательствах на ЖКТ и мочеполовом тракте.

При высоком риске развития ИЭ до начала вмешательства:

Ампициллин в/в или в/м 2 г за 30 мин до начала вмешательства

+

Гентамицин в/в или в/м 1,5 мг/кг (не более 120 мг) за 30 мин до начала вмешательства.

После вмешательства:

Ампициллин в/в или в/м 1 г через 6 ч после вмешательства **или**

Амоксициллин внутрь 1 г через 6 ч после вмешательства.

При аллергии к пенициллину:

Ванкомицин в/в 1 г до начала вмешательства.

Инфузию ванкомицина необходимо завершить за 30 мин до начала вмешательства.

При среднем риске развития ИЭ до начала вмешательства:

Амоксициллин внутрь 2 г за 1 ч до начала процедуры **или**
Ампициллин в/в или в/м 2 г за 30 мин до начала процедуры.

При аллергии к пенициллину:

Ванкомицин в/в 1 г.

Инфузию ванкомицина необходимо завершить за 30 мин до начала вмешательства.

Оценка эффективности лечения

При правильном подборе антибиотиков улучшение наступает в течение 3—10 сут.

Критериями эффективности лечения являются:

- улучшение общего состояния;
 - стойкая нормализация температуры тела;
 - отрицательные результаты контрольных бактериологических исследований.
- Отсутствие положительной динамики от лечения в течение 3—10 сут прежде всего свидетельствует о неадекватности выбранного антимикробного ЛС и обуславливает необходимость в его замене. Неэффективное лечение антибиотиками указывает на необходимость проведения хирургического вмешательства.

Выздоровевшим следует считать пациента через 1 год после завершения лечения по поводу ИЭ, если в течение этого срока оставались нормальными температура тела, СОЭ, не высевался возбудитель из крови.

Рецидивы ИЭ подразделяют на:

- ранние, в ближайшие 2—3 мес после завершения лечения;
 - поздние, в срок от 2—3 до 12 мес.
- Наиболее часто (более 30% случаев) рецидивирует грибковый ИЭ.

Повторное развитие ИЭ возможно в 10% случаев:

- через 1 год и более после завершения лечения по поводу ИЭ;
- в срок до 1 года, если из крови выделен другой возбудитель (не тот, который высевался при первом эпизоде).

В целом современная терапия позволяет добиться выздоровления более 70% больных ИЭ. Однако даже при ранней диагностике и эффективной терапии ИЭ большинство больных нуждается в протезировании клапанов в связи с формированием порока сердца. В отсутствие коррекции порока развивается СН, значительно ухудшающая качество жизни больных и укорачивающая ее продолжительность.

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. «Этиотропная терапия» ИЭ по отдельным схемам лечения.

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Этиотропная терапия» ИЭ по отдельным схемам лечения.

Прогноз

При своевременной диагностике и адекватной терапии летальность при эндокардите, вызванном *S. viridans*., составляет 4—9%, *S. haemolyticus* — 13,8%, *Enterococcus* — 16—35%, *Staphylococcus* (у ненаркоманов) — 25—47%, грибами — менее 50%. Летальность при хирургической коррекции активного ИЭ в последние годы составляет 6,7—9%, включая больных после биопротезирования и реконструктивных операций.

Общая выживаемость больных ИЭ в течение 1 года после выписки из стационара составляет 94%, 5-летняя — 75%, 10-летняя — 33%. 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении достигает 77—80% при замене одного клапана и 61,6% после одновременного протезирования митрального и аортального клапанов. **Факторами риска смерти в отдаленном периоде** являются СН и почечная недостаточность, пожилой возраст, неврологические осложнения. Раннее

хирургическое вмешательство, ИЭ, вызванный стрептококками, и возраст моложе 55 лет служат **независимыми факторами благоприятного прогноза.**

К наиболее значимым осложнениям ИЭ относятся следующие:

- Внутрисердечный абсцесс, в том числе с вовлечением корня аорты, клапанных колец, синусов Вальсальвы, миокарда. При этом осложнении требуется хирургическое вмешательство с дренированием полости абсцесса, часто с протезированием клапана.
- Гнойный перикардит развивается редко. При нем показано хирургическое вмешательство (субкисфоидальная перикардиотомия с дренированием полости).
- Диссеминация инфекции чаще всего отмечается при стафилококковом ИЭ. На появление внесердечного очага указывают неэффективность антимикробной терапии или возобновление лихорадки. При данном осложнении необходимы применение высоких доз антимикробных препаратов, дренирование абсцессов.
- Микотическая аневризма. Предположение о развитии этого осложнения можно сделать при постоянной головной боли или очаговой неврологической симптоматике. В таком случае необходим поиск аневризмы мозговой артерии (например, с помощью МРТ). Возможна иная локализация поражения (брюшная аорта, синусы Вальсальвы, брыжеечные артерии).
- Устойчивая лихорадка обуславливает необходимость в дифференциальной диагностике с хронической инфекцией, абсцессом, повторным инфицированием (особенно у больных с внутривенными катетерами) и лекарственной аллергией (эозинофилия без лейкоцитоза).
- Эмболические инфаркты внутренних органов с последующим развитием абсцессов.
- Ишемия и инфаркты миокарда вследствие эмболии коронарных артерий и связанные с ними аритмии сердца, дисфункция желудочков сердца.

Литература

1. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. М.: СТАРКО, 1997.
2. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит инъекционных наркоманов. Новосибирск: ЭКОРкнига, 2002.
3. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Назаркина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин. микроб. антимикр. химиотер. 2002; 4: 325—36.
4. Дробышева В.П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение: автореф. дисс. д-ра. мед. наук. Новосибирск, 2003.
5. Гогин Е.Е. Роль тромбообразования в генезе инфекционных эндокардитов. Врач, 1999; 4: 4—6.
6. Гуревич М.А., Тазина С.Я., Савицкая К.И. Современный инфекционный эндокардит. М.: МОНИКИ, 2001.
7. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования. Клин. микроб. антимикр. химиотер. 2002; 3: 267—77.
8. Колесникова Н.И. Септический эндокардит в кардиохирургии. М.: Медицина, 2001.
9. Мазуров В.И., Уланова В.И. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов. AquaVita, 2001; 3: 31—3.
10. Резник И.И., Рождественская Е.Д., Зайцева Л.Н. Инфекционный эндокардит за четверть века: эволюция клиники, морфологии, лечебной тактики. Росс. кардиол. журн. 2002; 3: 4—10.
11. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У. и др. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России. Клин. микроб. антимикр. химиотер. 2003; 1: 35—46.
12. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001.
13. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб.: Наука, 1995.
14. Andrews M.-M., Von Reyn C.F. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. Clin. Inf. Dis. 2001; 33: 203—9.
15. Babcock H.M., Ritchie D.J., Christiansen E., et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. Clin. Inf. Dis. 2001; 32: 1373—5.
16. Ellis M.E., Al-Abdely H., Sandridge A., et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965—1995. Clin. Inf. Dis. 2001; 32: 50—62.
17. Fefer P., Raveh D., Schlesinger Y., et al. Changing epidemiology of infective endocarditis: a retrospective survey of 108 cases, 1990—1999. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2002; 21: 432—7.
18. Fortun J., Nevas E., Martinez-Beltran J., et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. Clin. Inf. Dis. 2001; 33: 120—5.
19. Kupferwasser L.I., Hafner G., Mohr-Kahaly S., et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33: 1365—71.
20. Li J., Sexton D.J., Mick N., et al. Proposed modifications to the DUKE criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin. Inf. Dis. 2000; 30: 633—8.
21. Martinez E., Miro J.M., Almirante B., et al. Effect of penicillin resistance of *streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adult. Clin. Inf. Dis. 2002; 35: 130—9.
22. Netzer R.O.-M., Zollinger E., Seiler C., Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An

- analysis of 212 cases 1980—1995. *Heart*. 2000; 84: 25—30.
23. Piper C., Kyrfer R., Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001; 85: 590—3.
24. Rao N., White G.J. Successful treatment of *E. faecalis* prosthetic valve endocarditis with linezolid. *Clin. Inf. Dis.* 2002; 35: 902—3.
25. Ritter M., Alter P., Maisch B. Möglichkeiten und Grenzen einer ambulanten Antibiotikatherapie der infektiösen Endokarditis. *Herz*. 2001; 26: 418—23.
26. Ruiz M.E., Guerrero I.C., Tuazon C.U. Endocarditis caused by methicillin-resistant *St. aureus*: treatment failure with linezolid. *Clin. Inf. Dis.* 2002; 35: 1018—20.
27. Siegel M., Timpone J. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: a case report and review. *Clin. Inf. Dis.* 2001; 32: 972—4.
28. Wallace S.M., Walton B.I., Kharbanda R.K., et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002; 88: 53—60.
29. Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.S., et al. Antibiotic treatment of adult with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706—13.

Глава 34. Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца

Указатель описаний ЛС

Анаболические стероиды

Нандролон

Антибиотики

Азитромицин

Амоксициллин

Амоксициллин/клавуланат

Медоклав 700

Ампициллин

Бензатин бензилпенициллин

Бензилпенициллин

Ванкомицин

Кларитромицин

Клеримед 683

Клиндамицин

Линкомицин

Мидекамицин

Рокситромицин

Спирамицин

Феноксиметилпенициллин

Цефадроксил

Цефалексин

Цефуросим

Аксетин 587

Эритромицин

ГКС

Преднизолон

ЛС других групп

Калия и магния аспарагинат

Метаболические ЛС

Инозин

НПВС

Диклофенак

Нимесулид

Апонил 597

Общие принципы лечения 510

Этиотропная терапия 510

Патогенетическая терапия 511

Симптоматическая терапия 511

Терапия сердечной недостаточности 511

Первичная профилактика ОРЛ 512

Вторичная профилактика ОРЛ 513

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — послеинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани, развивающегося у предрасположенных лиц, главным образом детей и подростков.

Ревматическая болезнь сердца (РБС) — заболевание, характеризующееся поражением клапанов сердца в виде послевоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесенной ОРЛ.

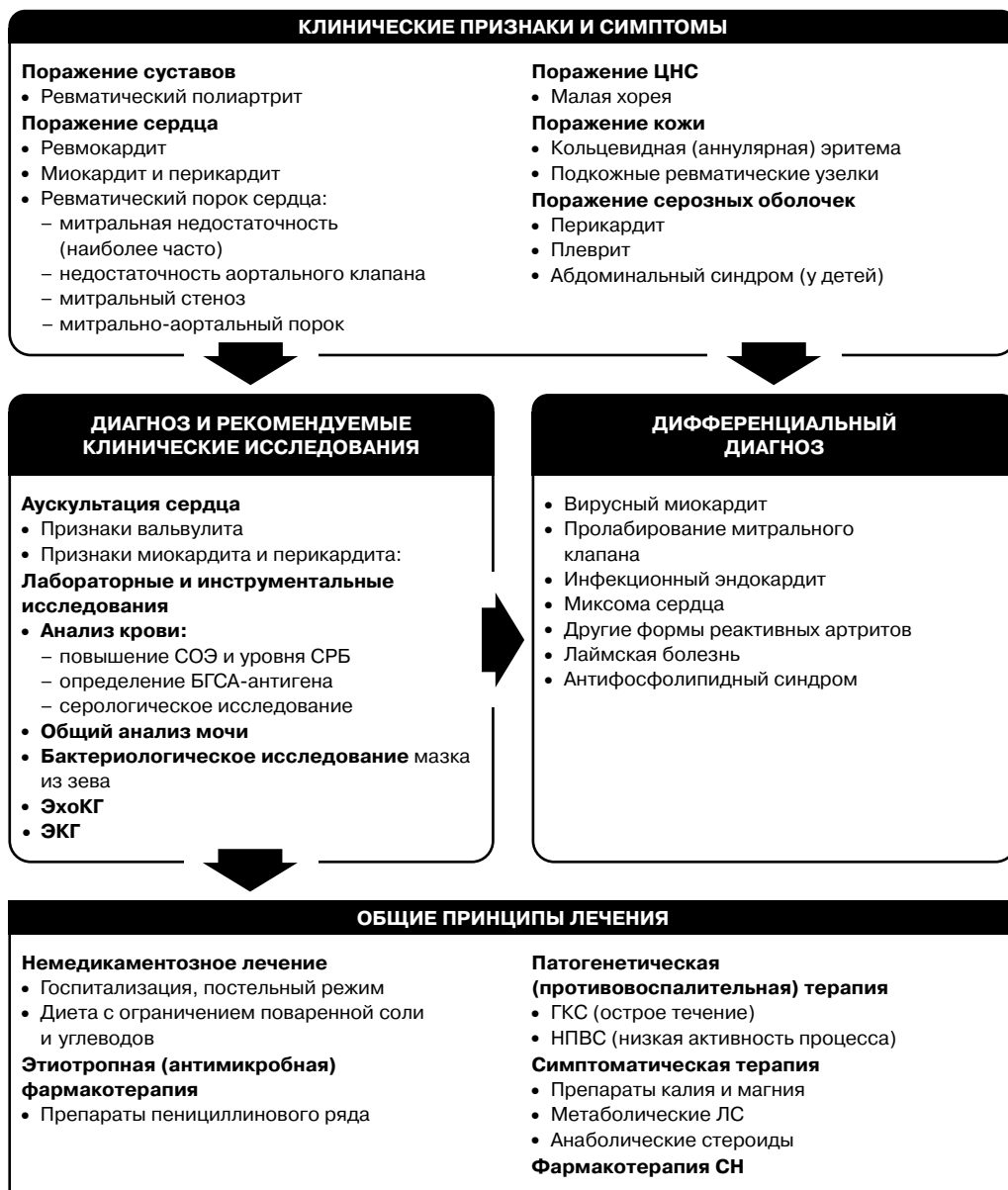
Эпидемиология

В подавляющем большинстве случаев ОРЛ развивается у детей и подростков (7—15 лет), реже — у молодых людей (моложе 23 лет).

В России первичная заболеваемость ОРЛ составляет 0,03 случая на 1000 населения, а частота впервые выявленных ревматических пороков сердца (РПС) — 0,065 случая на 1000 населения. Распространенность ОРЛ и РПС среди детей и подростков составляет 0,5 и 1,3 случая на 1000 соответственно, среди взрослого населения — 3 на 1000.

Классификация

Нет данных.

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**острая ревматическая лихорадка
и ревматическая болезнь сердца**

Этиология и патогенез

Этиология

ОРЛ развивается после перенесенной ангины или фарингита, вызванных «ревматогенными» штаммами БГСА (M1, M3, M5, M18, M24), для которых характерна высокая контагиозность. По генетической структуре М-белка (специфического белка, входящего в состав клеточной стенки стрептококка и подавляющего его фагоцитоз) указанные штаммы БГСА отличаются от вызывающих импетиго.

Патогенез

Развитие ОРЛ определяется:

- прямым токсическим повреждением миокарда кардиотропными ферментами БГСА;
- иммунным ответом на антигены БГСА, приводящим к синтезу противострептококковых антител, перекрестно реагирующих с антигенами поражаемых тканей человека («феномен молекулярной мимикрии»).

Клинические признаки и симптомы

Острота начальной стадии ОРЛ зависит от возраста больных.

- **Дети дошкольного возраста.** Более чем в половине случаев через 2—3 нед после заболевания ангиной температура тела внезапно повышается до фебрильной, появляются симметричные мигрирующие боли в крупных суставах (чаще всего коленных) и признаки кардита (перикардальные боли, одышка, сердцебиение и др.).
- **Дети среднего школьного возраста.** У детей, перенесших эпидемическую ангину, вызванную БГСА, ОРЛ развивается столь же остро, по типу «вспышки». У остальных детей наблюдается моносиндромное течение с преобладанием признаков артрита, кардита или (редко) хореи.
- **Подростки и молодые люди.** Характерно постепенное начало: после стихания

клинических проявлений ангины появляются субфебрильная температура, артралгии (поражаются крупные суставы) или умеренно выраженные признаки кардита. Исключение составляют **солдаты-новобранцы**, перенесшие вызванную БГСА эпидемическую ангину: у них наблюдается острое развитие заболевания.

Повторная атака (рецидив) ОРЛ провоцируется инфекцией БГСА и проявляется преимущественно развитием кардита.

Поражение суставов

Ревматический полиартрит — ведущий симптом в $\frac{2}{3}$ случаев первой атаки ОРЛ. Наиболее часто поражаются коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы. При этом:

- боли в суставах нередко настолько выражены, что приводят к существенному нарушению подвижности или даже полному обездвиживанию пациента;
- боли сопровождаются припухлостью суставов вследствие синовита и поражения периартикулярных тканей, а иногда покраснением кожных покровов над суставами;
- в 10—15% случаев выявляются полиартралгии, которые в отличие от артрита не сопровождаются ограничением движений, болезненностью при пальпации и другими симптомами воспаления.

Ревматическому полиартриту свойственна доброкачественность, летучесть воспалительных поражений с переменным, часто симметричным вовлечением суставов и полной реверсией воспалительных изменений в них в течение 2—3 нед. Современная противовоспалительная терапия способна сократить этот срок до нескольких дней или даже часов.

Классический мигрирующий полиартрит в последние годы встречается редко. Преобладающей формой поражения в современных условиях считается преходящий олигоартрит и реже моноартрит. Ревматический артрит, как правило, сочетается с ревмокардитом и реже (примерно у 15% больных) протекает изолированно.

Поражение сердца

Ревмокардит — главный синдром ОРЛ (90—95% случаев), определяющий тяжесть течения заболевания и его исход. Проявлениями ревмокардита служат вальвулит (основное), миокардит и/или перикардит. Одним из важных критериев ревмокардита, особенно впервые выявленного, является положительная динамика клинических симптомов под влиянием противоревматической терапии.

Миокардит и перикардит. Клинические симптомы ревматического мио- и перикардита встречаются с различной частотой и степенью выраженности и включают:

- одышку;
- тахикардию.

В отсутствие вальвулита ревматическую природу миокардита и/или перикардита следует предполагать с большой осторожностью.

Ревматический порок сердца формируется как исход ревмокардита. Преобладают изолированные РПС:

- митральная недостаточность (наиболее часто);
- недостаточность аортального клапана;
- митральный стеноз;
- митрально-аортальный порок.

Максимальная частота формирования РПС (75%) наблюдается в течение 3 лет от начала болезни. Частота развития РПС после первой атаки ОРЛ составляет:

- у детей 20—25%;
- у подростков 33%;
- у взрослых пациентов 39—45%.

Повторные атаки ОРЛ, как правило, усугубляют выраженность патологии клапанов сердца. Примерно у 7—10% детей после перенесенного ревмокардита развивается пролабирование митрального клапана.

Поражение ЦНС

Малая хорея — типичное проявление ОРЛ (6—30% случаев), связанное с вовлечением в патологический процесс различных структур мозга (полосатое тело, субталамические ядра и мозжечок). Чаще поражаются девочки и девушки.

Основные клинические проявления:

- хореические гиперкинезы;
- мышечная гипотония (иногда вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей);
- нарушения координации движений;
- сосудистая дистония;
- психопатологические явления.

Как правило, хорея сочетается с другими клиническими синдромами ОРЛ (кардит, полиартрит), но у 5—7% больных она может быть единственным признаком заболевания.

Поражение кожи

Кольцевидная (аннулярная) эритема — характерный, но редкий признак ОРЛ (4—17% случаев). Представляет собой бледно-розовые кольцевидные высыпания с преимущественной локализацией на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице!). Высыпания не сопровождаются зудом, не возвышаются над уровнем кожи, бледнеют при надавливании, не оставляют после себя пигментаций, шелушения, атрофических изменений.

Подкожные ревматические узелки представляют собой мелкие образования, расположенные в периартикулярных тканях у мест прикрепления сухожилий, над костными выступами в области коленных и локтевых суставов, затылочной кости. Ревматические узелки встречаются только у детей (1—3%), обычно во время первой атаки ОРЛ и бесследно исчезают через 2—4 нед от начала болезни.

Поражение серозных оболочек

Наряду с перикардитом, крайне редко может быть **плеврит**, а у детей — **абдоминальный синдром**, связанный с вовлечением в патологический процесс брюшины.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики ОРЛ применяют лабораторные, физические и инструментальные методы исследования.

Аускультация сердца

Признаки вальвулита.

- **Систолический шум**, являющийся отражением митральной регургитации, — ведущий симптом ревматического вальвулита:
 - по характеру длительный, дующий;
 - разной интенсивности, особенно на ранних стадиях заболевания, существенно не изменяется при перемене положения тела и фазы дыхания;
 - связан с I тоном;
 - занимает большую часть систолы;
 - лучше всего прослушивается в области верхушки сердца;
 - обычно проводится в левую подмышечную область.
- **Низкочастотный мезодиастолический шум**:
 - лучше всего выслушивается в положении больного лежа на левом боку при задержке дыхания на выдохе;
 - при остром ревмокардите с митральной регургитацией часто следует за III тоном или заглушает его.
- **Базальный протодиастолический шум**, характерный для аортальной регургитации, может быть одним из симптомов острого ревмокардита:
 - начинается сразу после II тона;
 - имеет высокочастотный дующий убывающий характер;
 - лучше всего прослушивается вдоль левого края грудины после глубокого выдоха при наклоне больного вперед.

Изолированное поражение аортального клапана без шума митральной регургитации не характерно для острого ревматического кардита, но не исключает его наличия.

Признаки миокардита и перикардита.

- Глухость тонов сердца.
- Нестойкий шум трения перикарда.

Лабораторные методы исследования

Анализ крови.

- Повышение СОЭ и уровня СРБ обнаруживают уже в первые дни заболевания (при остром начале) и часто оно сохра-

няется в течение длительного времени после исчезновения клинических признаков ОРЛ.

- Определение антигена БГСА. Разнообразные коммерческие наборы для быстрого определения хотя и высокоспецифичны, но характеризуются довольно низкой чувствительностью.
- Серологические исследования. Выявляют повышенные или (что важнее) повышающиеся титры противострептококковых антител. При этом повышение титров антистрептолизина-О (АСЛ-О) наблюдается в 80%, антидезоксирибонуклеазы В и антистрептогиалуронидазы в 95—97% случаев ОРЛ.

Общий анализ мочи обычно неизменен. Иногда обнаруживают минимальную протеинурию или микрогематурию.

Бактериологическое исследование мазка из зева позволяет выявить БГСА, но не дифференцировать активную инфекцию и стрептококковое носительство.

Эхокардиография необходима для выявления поражения клапанов сердца и перикардита.

ЭКГ важна для уточнения характера нарушений сердечного ритма и проводимости (при миокардите и перикардите).

Диагностика ОРЛ нередко затруднена, поскольку основные клинические проявления заболевания (за исключением кольцевидной эритемы и ревматических узелков, развивающихся крайне редко) неспецифичны. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для диагностики ОРЛ, применяются критерии Джонса, модифицированные Американской кардиологической ассоциацией в 1992 г.:

Большие критерии

Кардит

Полиартрит

Хорея

Кольцевидная эритема

Подкожные ревматические узелки

Малые критерии

Клинические:

артралгия

лихорадка

Лабораторные признаки:
повышение СОЭ, уровня СРБ в крови

Удлинение интервала Р—R на ЭКГ

Данные, подтверждающие наличие предшествовавшей инфекции БГСА

Высевание БГСА из зева или положительные результаты определения экспресс-методом стрептококкового антигена

Повышенные или повышающиеся титры противострептококковых антител

Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию БГСА, свидетельствуют о высокой вероятности наличия ОРЛ.

Дифференциальный диагноз

В классических случаях диагноз ОРЛ не представляет сложности. Однако наличие только одного из основных критериев (кардит, полиартрит или хорей) часто приводит к гипердиагностике ОРЛ.

Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ОРЛ.

- В отсутствие четкой связи между перенесенной стрептококковой инфекцией и кардитом необходимо исключить:
 - вирусный миокардит (например, Коксаки В);
 - пролабирование митрального клапана (особенно при синдроме гипермобильности суставов), инфекционный эндокардит;
 - миксому сердца.
- **Другие формы реактивных артритов.** Ревматический полиартрит, являющийся классическим примером реактивного артрита, обуславливает необходимость в дифференциальной диагностике с другими формами реактивных артритов. В отличие от реактивных артритов, связанных с кишечной и урогенитальной инфекцией, для больных ревматическим полиартритом нехарактерно носительство антигена HLA-B27. При наличии постстрептококкового ре-

активного артрита целесообразно кардиологическое обследование и наблюдение за больным в течение как минимум 3 лет.

- **Лаймская болезнь.** Артрит, кардит, поражение ЦНС (энцефалит) и кожи (хроническая мигрирующая эритема) характерны для лаймской болезни, возбудителем которой является спирохета *Borrelia burgdorferi*, передаваемая при укусе клеща. Для проведения дифференциальной диагностики имеют значение анамнестические данные и выявление антител к *B. burgdorferi* в крови.
- **Антифосфолипидный синдром** может проявляться поражением клапанов сердца и хореей. При дифференциальной диагностике с ОРЛ следует учитывать данные анамнеза и результаты определения антифосфолипидных антител.

Общие принципы лечения

Лечение ОРЛ комплексное, складывается из этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, а также реабилитационных мероприятий.

Немедикаментозное лечение. Всем больным с ОРЛ показаны:

- госпитализация с соблюдением постельного режима в течение первых 2—3 нед;
- диета, богатая витаминами и белком, с ограничением поваренной соли и углеводов.

Этиотропная терапия

Антимикробная терапия направлена на эрадикацию БГСА. Назначают **препараты пенициллинового ряда.**

Взрослым и подросткам:

Бензилпенициллин в/м
1,5—4 млн ЕД/сут в 4 введения,
10 сут.

Детям:

Бензилпенициллин в/м
400—600 тыс. ЕД/сут в 4 введения,
10 сут.

В дальнейшем переходят на применение ЛС пролонгированного действия — бензатин пенициллина.

■ *См. «Профилактика».*

При непереносимости препаратов пенициллина применяют макролиды или линкозамиды.

■ *См. «Профилактика».*

Патогенетическая терапия

Основные цели противовоспалительной терапии следующие:

- подавление активности ревматического процесса;
- предупреждение формирования порока сердца у больных первичным ревмокардитом.

У больных с повторной атакой ОРЛ проведение такой терапии предусматривает восстановление общего состояния и предупреждение прогрессирования имеющихся пороков сердца.

При остром течении заболевания с ярко и умеренно выраженным кардитом (панкардитом), полисерозитами, максимальной и умеренной активности воспалительным процессом (СОЭ 30 мм/ч и более) применяют ГКС.

Взрослым и подросткам:

Преднизолон внутрь 20 мг утром после еды, до достижения терапевтического эффекта (обычно в течение 2 нед).

Детям:

Преднизолон внутрь 0,7–0,8 мг/кг утром после еды, до достижения терапевтического эффекта (обычно в течение 2 нед).

В последующем дозу ЛС постепенно снижают (на 2,5 мг каждые 5–7 сут) вплоть до полной отмены. Общая продолжительность курса лечения 1,5–2 мес.

При слабо выраженном ревмокардите, ревматическом артрите без кардита, минимальной активности процесса (СОЭ менее 30 мм/ч), необходимости в длительном лечении после стихания высокой активности и отмены ГКС, повторной ОРЛ на фоне РПС назначают НПВС.

Взрослым и подросткам:

Диклофенак внутрь 75–150 мг/сут в 3 приема в течение 1,5–2 мес.

Детям:

Диклофенак внутрь 2–3 мг/кг/сут в 3 приема в течение 1,5–2 мес.

При необходимости курс лечения диклофенаком продлевают до полного исчезновения показателей активности воспалительного процесса (до 3–5 мес).

Симптоматическая терапия

Принимая во внимание специфические особенности воздействия ЛС на белковый и минеральный обмен, а также достаточно высокий уровень дистрофических процессов в миокарде, особенно у больных с повторной ОРЛ на фоне РПС, дополнительно назначают **препараты калия и магния** в сочетании с **метаболическими ЛС** и **анаболическими стероидами**:

Калия и магния аспаргинат
внутри по 1–2 табл. 3 р/сут,
1 мес

+

Инозин внутрь 0,6–1,2 г/сут
в 3 приема, 1 мес

+

Нандролон в/м 1 мл/нед, всего 10 инъекций.

Терапия сердечной недостаточности

Лечение застойной сердечной недостаточности (СН) у больных ОРЛ и РПС аналогично фармакотерапии хронической СН другой этиологии.

■ *См. гл. 29. «Сердечная недостаточность».*

У больных с вялотекущим кардитом на фоне РПС следует учитывать возможное взаимодействие назначаемых ЛС с НПВС. При сохраняющемся воспалительном процессе в миокарде требуется особая осторожность в случае применения сердечных гликозидов и β-блокаторов.

Первичная профилактика ОРЛ

Основу первичной профилактики составляет **антимикробная терапия** острой и хронической рецидивирующей БГСА-инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит).

Острый тонзиллит, вызванный БГСА

Бензатин бензилпенициллин

в/м 2,4 млн ЕД/сут однократно (взрослым); в/м 0,6 млн ЕД/сут однократно (детям при массе тела менее 25 кг); в/м 1,2 млн ЕД/сут однократно (детям при массе тела более 25 кг)

или

Амоксициллин в/м по 0,5 г 3 р/сут, 10 сут (взрослым); в/м 0,375 г/сут в 3 введения 10 сут (детям при массе тела менее 25 кг)

или

Феноксиметилпенициллин в/м по 0,5 г 3 р/сут, 10 сут (взрослым); в/м 750 мг/сут в 3 введения 10 сут (детям при массе тела более 25 кг) **или**

Цефадроксил в/м по 0,5 г 2 р/сут, 10 сут (взрослым); в/м 600 тыс ЕД/сут 10 сут (детям при массе тела менее 25 кг); в/м 1,2 млн ЕД/сут (детям при массе тела более 25 кг).

Феноксиметилпенициллин (с учетом наличия лекарственной формы в виде суспензии) рекомендуется преимущественно для лечения детей.

Бензатин бензилпенициллин целесообразно назначать при:

- вероятности того, что больной плохо будет соблюдать предписанную схему приема антибиотиков внутрь;
- наличии ОРЛ в анамнезе у больного или ближайших родственников;
- неблагоприятных социально-бытовых условиях;
- вспышках инфекции БГСА в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т.п.

При непереносимости β-лактамных антибиотиков:

Азитромицин внутрь 0,5 г/сут в 1-е сутки, затем по 0,25 г/сут, 6 сут (взрослым); внутрь 12 мг/кг за 1 прием, 5 сут (детям) **или**

Мидекамицин внутрь 1,2 г/сут в 3 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 50 мг/кг в 2 приема, 10 сут (детям) **или**

Рокситромицин внутрь 0,3 г/сут в 2 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 5 мг/кг в 2 приема, 10 сут (детям) **или**

Эритромицин внутрь 1,5 г/сут в 3 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 40 мг/кг/сут в 3 приема, 10 сут (детям) **или**

Кларитромицин в/м 0,5 г/сут в 2 введения, 10 сут (взрослым); в/м 15 мг/кг в 2 введения, 10 сут (детям) **или**

Спирамицин в/м 6 млн ЕД/сут в 2 введения, 10 сут (взрослым); в/м 3 млн ЕД/сут в 2 введения, 10 сут (детям).

При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков:

Клиндамицин внутрь 0,6 г/сут в 4 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 20 мг/кг/сут в 3 приема, 10 сут (детям) **или**

Линкомицин внутрь 1,5 г/сут в 3 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 30 мг/кг/сут в 3 приема, 10 сут (детям).

Рецидивирующий тонзиллит, вызванный БГСА

Амоксициллин/клавуланат внутрь 1,875 г/сут в 3 приема, 10 сут внутрь 40 мг/кг в 3 приема, 10 сут (детям) **или**

Клиндамицин внутрь 0,6 г/сут в 4 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 20 мг/кг/сут в 3 приема, 10 сут (детям) **или**

Линкомицин внутрь 1,5 г/сут в 3 приема, 10 сут (взрослым); внутрь 30 мг/кг/сут в 3 приема, 10 сут (детям) **или**

Цефуроксим/аксетил
внутрь 0,5 г/сут в 3 приема,
10 сут (взрослым); внутрь
20 мг/кг/сут в 2 приема,
10 сут (детям).

Вторичная профилактика ОРЛ

У больных, перенесших ОРЛ

Вторичная профилактика ОРЛ направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает регулярное введение пенициллина пролонгированного действия (бензатин бензилпенициллина).

Бензатин бензилпенициллин
в/м 2,4 млн ЕД 1 р/3 нед
(взрослым и подросткам); в/м
1,2 млн ЕД 1 р/3 нед (детям
при массе тела более 25 кг); в/м
600 000 ЕД 1 р/3 нед (детям
при массе тела менее 25 кг).

Длительность вторичной профилактики (которую следует начинать еще в стационаре) для каждого пациента устанавливается индивидуально. Как правило, она составляет:

- не менее 5 лет для больных, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорея);
- более 5 лет (или пожизненно) для больных, перенесших первичную или повторную атаку ОРЛ с поражением сердца (особенно при наличии признаков формирующегося или сформированного порока).

У больных с РПС

В соответствии с данными экспертов Американской кардиологической ассоциации все больные с РПС входят в категорию умеренного риска развития инфекционного эндокардита. Этим пациентам при выполнении различных медицинских манипуляций, сопровождающихся бактериемией (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия, операции на желчных путях или кишечнике, вмешательства на предстательной железе и т.д.) необходимо профилактическое назначение антибиотиков.

При манипуляциях на полости рта, пищевод, дыхательных путях:

Азитромицин внутрь 500 мг за 1 ч до процедуры (взрослым);
внутрь 15 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Амоксициллин внутрь 2 г за 1 ч до процедуры (взрослым); внутрь 950 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Ампициллин в/в или в/м 2 г за 30 мин до процедуры (взрослым); в/в или в/м 50 мг/кг за 30 мин до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Кларитромицин внутрь 500 мг за 1 ч до процедуры (взрослым); внутрь 15 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Клиндямицин внутрь 600 мг за 1 ч до процедуры (взрослым); в/в 600 мг за 30 мин до процедуры (взрослым); внутрь 20 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет); в/в 20 мг/кг за 30 мин до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Цефадроксил внутрь 2 г за 1 ч до процедуры (взрослым); внутрь 50 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Цефазолин в/в или в/м 1 г за 30 мин до процедуры (взрослым); в/м или в/в 25 мг/кг за 30 мин до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Цефалексин внутрь 2 г за 1 ч до процедуры (взрослым); внутрь 50 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет).

При манипуляциях на желудочно-кишечном и урогенитальном трактах:

Амоксициллин внутрь 2 г за 1 ч до процедуры (взрослым); внутрь 50 мг/кг за 1 ч до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Ампициллин в/м или в/в 2 г за 30 мин до процедуры (взрослым); в/м или в/в 50 мг/кг за 30 мин до процедуры (детям младше 12 лет) **или**

Ванкомицин в/в в виде инфузии 1 г в течение 1—2 ч, введение закончить

за 30 мин до процедуры (взрослым);
в/в в виде инфузии 20 мг/кг в течение
1–2 ч, введение закончить за 30
мин до процедуры (детям младше
12 лет).

Оценка эффективности лечения

На фоне адекватной противоревматической терапии у больных ОРЛ отмечается быстрое обратное развитие суставного синдрома без каких-либо остаточных явлений, нормализация частоты сердечных сокращений, восстановление звучности тонов сердца, уменьшение интенсивности систолического и диастолического шумов, сокращение расширившихся границ сердца, исчезновение или значительное уменьшение выраженности симптомов недостаточности кровообращения. Больные, страдающие малой хореей, становятся спокойнее, уравновешеннее, общительнее. Выраженность гиперкинезов постепенно уменьшается, они появляются реже и впоследствии полностью исчезают.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Могут возникнуть осложнения, характерные для применяемых ЛС. Например, для **эритромицина** характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно желудочно-кишечных.

У больных с продолжающимся миокардитом:

- в случае применения сердечных гликозидов быстро возникают признаки интоксикации (аритмии, блокады);
- в случае применении β -блокаторов существует опасность дальнейшего снижения сократимости миокарда.

Ошибки и необоснованные назначения

Из-за устойчивости БГСА при первичной профилактике ОРЛ неэффективны:

- тетрациклины;
- сульфаниламиды;
- ко-тримоксазол;
- «ранние» фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин).

Особенности терапии при застойной СН у больных с ОРЛ и РПС:

- **кардиотонические ЛС** нецелесообразно применять при первичном ревмокардите (как правило, бывает только у детей), поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут при применении преднизолона в высоких дозах (40–60 мг/сут);
- **ГКС** не следует применять у больных РПС без явных признаков ревмокардита из-за риска нарастания миокардиодистрофии;
- **нитраты** ухудшают прогноз у больных РПС;
- целесообразность применения **ингибиторов АПФ** у больных с ревмокардитом на фоне РПС нуждается в дальнейшем изучении, поскольку одновременное применение НПВС и ингибиторов АПФ может привести к ослаблению сосудорасширяющего действия последних.

Прогноз

Непосредственная угроза жизни в связи с развитием ОРЛ практически отсутствует (за исключением чрезвычайно редких случаев панкардита в детском возрасте). В основном прогноз определяется состоянием сердца (наличие и тяжесть порока, выраженность СН). Весьма важны сроки начала лечения, так как при отсроченной фармакотерапии (или в отсутствие таковой) риск развития РПС резко возрастает.

Литература

1. Белов Б.С., Черняк А.В., Сидоренко С.В. и др. Применение бензатин-пенициллина для вторичной профилактики ревматизма: проблемы и подходы к их решению. Научно-практич. ревматология, 2000; 2: 30–6.

2. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антимикробная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. *Российская ревматология*, 1999; 4: 20—7.
3. Dajani A.S., Ayoub E., Bierman F., et al. *Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. Circulation* 1993; 87(1): 302—7.
4. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W., et al. *Prevention of bacterial endocarditis: recommendations of American Heart Association. JAMA* 1997; 277: 1794—801.

Глава 35. Системные васкулиты

Узелковый полиартериит	526
Микроскопический полиангиит	532
Гранулематоз Вегенера	535
Синдром Черджа—Стросса (аллергический ангиит и гранулематоз)	540
Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) ...	544
Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия	548
Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)	552
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	557

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также активности системного воспаления.

Эпидемиология

Системные васкулиты встречаются в любом возрасте, но чаще развиваются у лиц средних лет; мужчины болеют чаще, чем женщины (**табл. 35.1**). Пик заболеваемости приходится на зиму и весну. Системные васкулиты относятся к числу относительно редких заболеваний: заболеваемость составляет около 4,2 на 100 000 населения в год, однако в последнее время отмечена тенденция к увеличению их распространенности.

В таблице приведены данные об эпидемиологии отдельных системных васкулитов. Чаще всего встречается геморрагический васкулит, который наиболее часто бывает у детей. В пожилом возрасте преобладает гигантоклеточный васкулит.

Классификация

В 1994 г. на Международной Согласительной конференции в Чепел-Хиле (Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis) разработана номенклатура наиболее часто **встречающихся форм системных васкулитов** (J.C. Jennette и соавт., 1994), представленная в **таблице 35.2**.

Этиология

Этиология большинства первичных системных васкулитов неизвестна. Предполагается, что практически любые инфекционные агенты способны вызывать воспалительные реакции в сосудах разного калибра. Только некоторые формы системных васкулитов (и у отдельных больных) удается четко связать с определенными причинными (или пусковыми) факторами, такими как **лекарственная гиперчувствительность** (васкулит гиперчувствительности), **вакцинация** или **проведение специфической десенсибилизации**, **вирус гепатита В** — ВГВ (классический узелковый полиартериит — УП), **вирус гепатита С** — ВГС (эссенциальный

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**системные васкулиты****ФОРМЫ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ****Поражение сосудов крупного калибра**

- Гигантоклеточный (височный) артериит
- Артериит Такаясу

Поражение сосудов среднего калибра

- Узелковый полиартериит
- Болезнь Kawasaki

Поражение сосудов мелкого калибра

- Гранулематоз Вегенера

- Синдром Черджа–Стросса
- Микроскопический полиангиит (полиартериит)
- Пурпура Шенлейна–Геноха (геморагический васкулит)
- Эссенциальный криоглобулинемический васкулит
- Кожный лейкоцитокластический васкулит

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**Системные проявления**

- Слабость
- Миалгии
- Артралгии/артрит
- Лихорадка
- Снижение массы тела

Поражение кожи

- Инфаркт
- Пурпура
- Другой васкулит кожи
- Язвы
- Гангрена

Слизистые оболочки/глаза

- Язвы полости рта
- Язвы гениталий
- Конъюнктивит
- Эписклерит/склерит
- Увеит
- Отек сетчатки
- Геморрагии сетчатки

ЛОР-органы

- Выделения из носа/затруднение носового дыхания

- Синусит
- Носовое кровотечение
- Корочки
- Выделения из ушей
- Средний отит
- Вновь возникшая глухота
- Охриплость голоса/ларингит
- Стеноз гортани

Легкие

- Одышка/затруднение дыхания
- Узелки/фиброз
- Плевральный выпот/плеврит
- Инфильтрат
- Кровохаркание
- Легочное кровотечение

Сердечно-сосудистая система

- Шумы
- Вновь возникшее отсутствие пульса
- Аортальная недостаточность
- Перикардит
- Вновь возникший инфаркт миокарда

- Сердечная недостаточность, кардиомиопатия

Желудочно-кишечный тракт

- Боль в животе
- Кровавая диарея
- Перфорация желчного пузыря
- Инфаркт кишечника
- Панкреатит

Почки

- Артериальная гипертензия (диастолическое АД > 90 мм рт. ст.)
- Протеинурия (>1 г/сут)
- Гематурия (>1 эр. в п/зрения или > 1000 эр./мл)
- Креатинин (>125 мкмоль/л)

Нервная система

- Органические нарушения, деменция
- Судороги
- Инсульт
- Поражение спинного мозга
- Периферическая нейропатия

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анализ крови: изменения в картине крови неспецифичны
- Биопсия (кожи, мышц, почек) с иммунологическим и морфологическим исследованием
- Ангиография
- Неинвазивные методы (УЗ доплерография, КТ, МРТ)

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Монотерапия ГКС; при неэффективности пульс-терапия метилпреднизолоном
- Комбинированная терапия ГКС и цитостатическими ЛС
- Вспомогательные ЛС:
 - нормальный иммуноглобулин человека
 - антимикробные и противовирусные ЛС
 - антиагреганты
 - антикоагулянты прямого действия
 - вазодилататоры
 - ангиопротекторы
 - ингибиторы АПФ
- Плазмаферез

Таблица 35.1. Эпидемиология системных васкулитов

Заболевание	Распростра- ненность (на 1 000 000 населения)	Средний возраст начала заболевания, годы	Доля мужчин среди заболевших, %	Преобладающая географическая распространен- ность
Узелковый полиартериит	4 (2—18)	48±1,7	60	Нет
Синдром Черджа—Стросса	2,4 (2,4—4,0)	50±3,0	52—65	Нет
Гранулематоз Вегенера	8,5 (0,7—8,5)	45±1,2	64	Нет
Геморрагический васкулит	140 (3—140)	от 4,5 до 17 (более 70% моложе 20 лет)	46	Нет
Артериит Такаясу	2,6 (0,2—2,6)	26±1,2	15	Азия
Гигантоклеточный артериит	178 (150—200 среди лиц старше 50 лет)	69±0,5	20	Северная Европа

Таблица 35.2. Наиболее часто встречающиеся формы системных васкулитов

Наименование	Определение
Поражение сосудов крупного калибра	
Гигантоклеточный (височный) артериит	Гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей (преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии). Нередко встречается поражение височной артерии. Обычно начинается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией
Артериит Такаясу	Гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Обычно начинается в возрасте моложе 50 лет
Поражение сосудов среднего калибра	
Узелковый полиартериит	Некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или поражения артериол, капилляров и венул
Болезнь Кавасаки	Воспаление, поражающее крупные, средние и мелкие артерии, сочетающееся с кожно-слизистым лимфатическим синдромом. В процесс могут вовлекаться артерии и вены. Часто поражаются коронарные артерии. Обычно встречается у детей
Поражение сосудов мелкого калибра	
Гранулематоз Вегенера	Гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии). Обычно развивается некротизирующий гломерулонефрит.
Синдром Черджа—Стросса	Эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, сочетающийся с бронхиальной астмой и эозинофилией
Микроскопический полиангиит (полиартериит)	Некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Может наблюдаться некротизирующий артериит. Очень характерно развитие некротизирующего гломерулонефрита. Часто встречается легочный капиллярит
Пурпура Шенлей- на—Геноха (геморра- гический васкулит)	Васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны поражение кожи, кишечника и почек, сочетание с артралгиями или артритом
Эссенциальный крио- глобулинемический васкулит	Васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) и сочетающийся с сыровоточной криоглобулинемией. Часто поражаются кожа и клубочки почки
Кожный лейкоцито- кластический васкулит	Изолированный кожный лейкоцито-кластический ангиит без системного васку- лита или гломерулонефрита

криоглобулинемический васкулит). Некоторые формы васкулитов связаны с инфицированием **вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирусом В19, цитомегаловирусом (ЦМВ)** и др.

Патогенез

Выделяют несколько основных патогенетических механизмов, которые определяют клинические особенности той или иной формы системных васкулитов.

- **Поражение сосудов, связанное с иммунными комплексами:**
 - геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха);
 - криоглобулинемический васкулит;
 - васкулит при системных ревматических болезнях;
 - болезнь;
 - васкулиты, связанные с инфекцией;
 - паранеопластический васкулит;
 - болезнь Бехчета.
- **Поражение сосудов, связанное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА):**
 - гранулематоз Вегенера;
 - микроскопический полиангиит (МПА);
 - синдром Черджа—Стросса;
 - некоторые лекарственные васкулиты.
- **Поражение сосудов, связанное с органоспецифическими антителами:**
 - синдром Гудпасчера (антитела к базальной мембране клубочков почки);
 - болезнь Кавасаки, гигантоклеточный артериит (ГКА), артериит Такаю (антиэндотелиальные антитела).
- **Поражение сосудов, связанное с нарушением клеточного иммунного ответа и образованием гранулем:**
 - ГКА;
 - артериит Такаю;
 - гранулематоз Вегенера.

Особенно большое значение имеют АНЦА, реагирующие с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже с лактоферином, катепсином G и др. Антитела, реагирующие

с протеиназой-3 и миелопероксидазой, являются не только серологическим маркером соответственно гранулематоза Вегенера и МПА, но играют важную роль в патогенезе этих заболеваний. Протеиназа-3 и миелопероксидаза экспрессируются на мембране нейтрофилов при стимуляции цитотоксинами (фактор некроза опухоли, интерлейкин-8 (ИЛ-8) или в процессе апоптоза нейтрофилов. Связывание АНЦА с формами этих ферментов, ассоциированными с мембранами, приводит к активации нейтрофилов, индуцирует хемотаксис, продукцию оксида азота, адгезию нейтрофилов к эндотелию, гиперэкспрессию молекул адгезии на мембране нейтрофилов и эндотелиальных клеток, синтез ИЛ-8, а также тканевого фактора и тромбомодулина. Активация нейтрофилов на фоне гиперпродукции АНЦА имеет как антигенспецифический, так и антигеннеспецифический характер.

Наряду с АНЦА важное значение в патогенезе системных васкулитов имеют антитела, реагирующие с эндотелием, которые могут повреждать (комплементзависимый цитоллиз или антителозависимая клеточная цитотоксичность) или модулировать функциональную активность эндотелиальных клеток. АНЦА обладают способностью к перекрестному взаимодействию с эндотелием, т.е. проявляют активность антиэндотелиальных антител.

Обсуждается роль антител к фосфолипидам; эти антитела могут быть как маркерами эндотелиального повреждения, так и факторами, принимающими участие в развитии тромботических осложнений у больных системными васкулитами.

Иммунные комплексы также играют важную роль при некоторых формах васкулитов, в первую очередь при васкулитах, связанных с лекарственной гиперчувствительностью или инфекциями (например, УП, связанный с инфицированием ВГВ), а также при вторичных васкулитах на фоне системных ревматических заболеваний. Примерами первичных иммунокомплексных васкулитов являются геморрагический васкулит (иммунные комплексы, содержащие IgA) и эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Большое значение в патогенезе системных васкулитов (особенно при васкулитах с гранулематозной реакцией) имеют клеточные иммунологические реакции, характеризующиеся преобладанием Th1-типа иммунного ответа и гиперпродукцией ИЛ-2 и интерферона (ИФН)- γ .

Клинические признаки и симптомы

Оценка активности васкулита

При оценке активности васкулита принимают во внимание только признаки, обусловленные васкулитом на момент осмотра, а также симптомы, появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца до обследования больного, которые в зависимости от локализации поражения или вовлечения определенной системы органов разделены на 9 групп. Для оценки активности васкулитов в баллах применяют специальную шкалу BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score; R.A. Luqmani и соавт., 1994):

Проявления	Балл
1. Системные проявления	
Нет изменений	0
Слабость	1
Миалгии	1
Артралгии/артрит	1
Лихорадка (<38,5°C)	1
Лихорадка (>38,5°C)	2
Снижение массы тела (<2 кг)	2
Снижение массы тела (>2 кг)	3
Максимально возможная сумма баллов	3
2. Кожные покровы	
Нет изменений	0
Инфаркт	2
Пурпура	2
Другой васкулит кожи	2
Язвы	4
Гангрена	6
Множественная гангрена пальцев	6
Максимально возможная сумма баллов	6

3. Слизистые оболочки/ глаза

Нет изменений	0
Язвы полости рта	1
Язвы гениталий	1
Конъюнктивит	1
Эписклерит/склерит	2
Увеит	6
Отек сетчатки	6
Геморрагии сетчатки	6
Максимально возможная сумма баллов	6

4. ЛОР-органы

Нет изменений	0
Выделения из носа или затруднение носового дыхания	2
Синусит	2
Носовое кровотечение	4
Корочки	4
Выделения из ушей	4
Средний отит	4
Вновь возникшая глухота	6
Охриплость голоса/ларингит	2
Стеноз гортани	6
Максимально возможная сумма баллов	6

5. Легкие

Нет изменений	0
Одышка или затруднение дыхания	2
Узелки или фиброз	2
Плевральный выпот/плеврит	4
Инфильтрат	4
Кровохаркание	4
Легочное кровотечение	6
Максимально возможная сумма баллов	6

6. Сердечно-сосудистая система

Нет изменений	0
Шумы	2
Вновь возникшее отсутствие пульса	4
Аортальная недостаточность	4
Перикардит	4
Вновь возникший инфаркт миокарда	6
Сердечная недостаточность, кардиомиопатия	6
Максимально возможная сумма баллов	6

7. Желудочно-кишечный тракт	
Нет изменений	0
Боль в животе	3
Кровавая диарея	6
Перфорация желчного пузыря	9
Инфаркт кишечника	9
Панкреатит	9
Максимально возможная сумма баллов	9
8. Почки	
Нет изменений	0
Артериальная гипертензия (диастолическое АД > 90 мм рт. ст.)	4
Протеинурия (>1 г/сут)	4
Гематурия (>1 эр. в п/зрения или > 1000 эр./мл)	8
Креатинин 125—249 мкмоль/л	8
Креатинин 250—499 мкмоль/л	10
Креатинин > 500 мкмоль/л	12
Максимально возможная сумма баллов	12
9. Нервная система	
Нет изменений	0
Органические нарушения, деменция	3
Судороги	9
Инсульт	9
Поражение спинного мозга	9
Периферическая нейропатия	6
Множественный двигательный мононеврит	9
Максимально возможная сумма баллов	9
Общая максимально возможная сумма баллов	63

В соответствии с клиническим значением каждому из них присвоен определенный балл. Объективные признаки, отражающие поражение определенного органа или системы (почек, ЖКТ и др.), имеют больший удельный вес, чем субъективные (артралгии, миалгии). В каждой группе установлена максимально возможная сумма баллов, которая в целом по всем системам составляет 63 (общий индекс). В зависимости от клинической активности васкулита предлагается выделять следующие фазы заболевания:

- **полная ремиссия** — отсутствие признаков активности (общая сумма баллов 0—1) и необходимости в терапии при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ);
- **частичная ремиссия** — уменьшение на фоне лечения общей суммы баллов на 50% от исходной;
- **неактивная фаза** — наличие у пациентов полной ремиссии, при которой не требуется поддерживающая терапия;
- **«большое» обострение** — вовлечение в воспалительный процесс жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы). При этом отмечается увеличение общей суммы на 6 баллов и более и требуется назначение адекватной терапии (ГКС, цитостатиков, внутривенно вводимого иммуноглобулина, плазмафереза);
- **«малое» обострение** — возврат заболевания с увеличением общей суммы от 0—1 до 5 баллов.

Оценка степени повреждения органов или тканей (индексы повреждения)

Для адекватного ведения больных с васкулитами наряду с оценкой активности заболевания необходимо определить степень повреждения органов и систем. В отличие от активности заболевания, которая контролируется соответствующими ЛС, повреждение органов или тканей не поддается обратному развитию. Оценка повреждения органов или тканей имеет значение для прогнозирования исходов заболевания.

Общие принципы лечения

Основные группы ЛС, применяемые при системных васкулитах

- ГКС короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон).
 - Цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн).
- При ряде форм системных васкулитов применяются экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез).

Выделяют несколько этапов в лечении системных васкулитов:

- быстрое подавление иммунного ответа в дебюте заболевания с помощью короткого курса агрессивной терапии — индукция ремиссии;
- длительная (0,5—2 года) поддерживающая терапия иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинической и лабораторной ремиссии;
- лечение в период обострения.

Монотерапия ГКС — основной метод лечения ГКА и артериита Такаюсу, а также системных некротизирующих васкулитов с ограниченным поражением сосудов, почек и в отсутствие признаков прогрессирования (например, синдром Черджа—Стросса) и криоглобулинемического васкулита. Очень быстрый ответ на применение ГКС может рассматриваться как диагностический признак ГКА и РПА.

Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг/сут в 2—3 приема (после еды), 7—10 сут.

Затем, при положительной динамике клинических и лабораторных показателей:

Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг/сут 1 р/сут (утром, после еды) длительно.

После достижения эффекта начинают снижать дозу преднизолона на 5 мг каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут,

затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут, после этого снижать дозу по 1 мг/сут каждые 4 нед.

При неэффективности стандартной терапии используют **пульс-терапию метилпреднизолоном**:

Метилпреднизолон в/в 0,5—1 г/сут ежедневно, 3 сут.

Затем, при положительной динамике клинических и лабораторных показателей:

Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг/сут 1 р/сут (утром), длительно или Метилпреднизолон внутрь 1—2 мг/кг/сут 1 р/сут (утром), длительно.

После достижения эффекта уменьшение дозы по 5 мг каждые 2 нед с постепенным замедлением скорости снижения дозы.

Показания к проведению пульс-терапии рассматриваются в **таблице 35.3**.

Комбинированная терапия ГКС и циклофосфамидом показана пациентам с системными некротизирующими васкулитами (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит), а также при тяжелых формах геморрагического васкулита и синдрома Черджа—Стросса, в случае тяжелого быстро прогрессирующего поражения сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГКС. Кроме того, цитоста-

Таблица 35.3. Показания к проведению пульс-терапии

УП1	Периферическая гангрена, полинейропатия, поражение ЖКТ, обострение заболевания
Микроскопический	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, обострение заболевания полиангиит ¹
Гранулематоз Вегенера ¹	Поражение почек, легких, обострение заболевания
Синдром Черджа—Стросса ¹	Обострение заболевания
ГКА	Офтальмологические осложнения
Артериит Такаюсу ¹	Период индукции ремиссии, обострение заболевания, предоперационная подготовка в активную фазу
Геморрагический васкулит ¹	Поражение ЖКТ, почек, обострение заболевания
Эссенциальная криоглобулинемическая пурпура ²	Поражение почек, обострение заболевания

¹ Обычно в сочетании с циклофосфамидом.

² В сочетании с плазмаферезом.

тические препараты назначают больным, у которых не удается снизить дозу ГКС до поддерживающей из-за обострения заболевания:

- Циклофосфамид внутрь
1—2 мг/кг/сут в 2—3 приема
до получения эффекта,
10—14 сут
- +
- Преднизолон внутрь 1 мг/кг 1 р/сут
(после еды) до получения эффекта,
10—14 сут.

Дозу циклофосфамида подбирают в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической крови; на фоне лечения содержание лейкоцитов не должно быть менее $3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов — менее $1\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$. В начале лечения целесообразно определять содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации количества лейкоцитов — не реже одного раза в 2 нед. У пациентов с почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина более 2 мг/дл) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25—50%.

При очень быстром прогрессировании васкулита применяют **циклофосфамид** в еще более высоких дозах.

Схема выбора:

- Циклофосфамид внутрь 4 мг/кг/сут,
3 сут
- +
- Преднизолон внутрь 1 мг/кг 1 р/сут
(после еды), 3 сут.
- Затем:
- Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг/сут,
7 сут
- +
- Преднизолон внутрь 1 мг/кг 1 р/сут
(после еды), 7 сут.

После этого дозу циклофосфамида снижают до стандартной, равной 1 мг/кг/сут.

Общая длительность лечения должна составлять не менее 12 мес после достижения полной ремиссии с последующим постепенным снижением дозы (по 25—50 мг в течение 2—3 мес).

Имеются данные об эффективности прерывистой терапии высокими дозами циклофосфамида.

Альтернативная схема:

- Циклофосфамид в/в 500—1000 мг/ м^2
или 10—15 мг/кг/сут 1 р/мес,
4—6 мес.
- Затем:
- Циклофосфамид в/в 500—1000 мг/ м^2
или 10—15 мг/кг/сут
1 р/3 мес, длительно (не менее
12 мес после достижения полной
ремиссии).

Изучается эффективность низких доз **метотрексата** в сочетании с высокими дозами у пациентов с кожной формой УП и гранулематозом Вегенера без угрожающих жизни осложнений:

- Метотрексат внутрь
0,15—0,3 мг/кг/нед 1 р/нед
в 2 приема, длительно
(продолжительность лечения
определяется клиническим
эффектом)
- +
- Преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут
в 1—2 приема, длительно
(продолжительность лечения
определяется клиническим
эффектом).

Общая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов представлена в **таблице 35.4**.

Агрессивная терапия, проводимая в течение не менее 1 года после достижения ремиссии, не позволяет полностью исключить возможность обострений. Однако использование агрессивных схем для лечения гранулематоза Вегенера сопровождается повышением частоты побочных эффектов (в первую очередь легочных инфекционных осложнений), определяющих высокую частоту развития инвалидности и смертность.

Вспомогательные ЛС

Имуноглобулин человеческий нормальный:

- Иммуноглобулин человеческий
нормальный в/в 0,4—2 г/кг 1 р/сут,
3—5 сут.
- Затем:
- Иммуноглобулин человеческий
нормальный в/в 0,4—2 г/кг 1 р/4
сут, длительно.

Таблица 35.4. Общая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов

Индукционная терапия (4–6 мес)				
Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг/сут в течение 1 мес (максимальная доза 150 мг/сут). Снизить дозу на 25 мг, если пациент старше 60 лет. Количество лейкоцитов должно быть более $4,0 \times 10^9/\text{л}$	+	Преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут (максимальная доза 80 мг/сут); снижать каждую неделю в течение 6 мес до целевой дозы, равной 10 мг/сут		
Поддерживающая терапия				
Азатиоприн 2 мг/кг/сут	+	Преднизолон внутрь 5–10 мг/сут		
Эскалационная терапия¹				
Плазмаферез 7–10 процедур в течение 14 сут (замена плазмы в объеме 60 мл/кг 4,5–5% альбумином человека)	или	Метилпреднизолон пульс-терапия в/в 15 мг/кг/сут в течение 3 сут	или	Циклофосфамид внутри 2,5 мг/кг/сут пациентам моложе 60 лет

¹ Активное тяжелое заболевание с повышением уровня креатинина более 500 ммоль/л или с легочными геморрагиями. Эскалационную терапию добавляют при неэффективности индукционной терапии.

Данные, касающиеся его эффективности при системных васкулитах, противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования.

Антимикробные (триметоприм/сульфаметоксазол) и **антивирусные ЛС** (ИФН-α) могут иметь особое значение для профилактики и лечения инфекции, принимающей участие в развитии системных васкулитов и инициирующей их обострение:

■ Интерферон-α в/м 3 млн ЕД 3 р/нед, 6–12 мес.

Поскольку системное сосудистое иммунное воспаление, как правило, сопровождается гиперкоагуляцией и вазоконстрикцией, важное значение в комплексном лечении больных системными васкулитами имеет использование ЛС следующих групп:

- антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- антикоагулянты прямого действия;
- вазодилататоры;
- ангиопротекторы;
- ингибиторы АПФ.

Однако данные об их клинической эффективности пока не подтверждены в клинических испытаниях.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают в зависимости от поставленной цели. Об эффективной индукционной терапии говорят в случае достижения ремиссии, эффективность поддерживающей терапии определяется возможностью профилактики обострения заболевания. При эскалационной терапии об эффективности лечения свидетельствует уменьшение активности заболевания, отсутствие прогрессирования поражения сосудов и внутренних органов.

■ См. «Оценка активности васкулита».

Осложнения и побочные эффекты лечения

Важнейшие осложнения терапии связаны с приемом **цитостатических препаратов**. Прежде всего, это угнетение кроветворения, вплоть до развития агранулоцитоза и тромбоцитопенической пурпуры. Кроме того, чрезвычайно важное значение имеют **инфекцион-**

ные осложнения, обусловленные длительным приемом цитостатиков, так как именно они, а не активное заболевание, могут стать причиной смерти больных.

Применение **ГКС** также сопряжено с риском возникновения инфекционных осложнений, что необходимо учитывать при назначении комбинированной терапии цитостатиками и ГКС.

Одним из частых побочных эффектов **циклофосфамида** является геморрагический цистит. Об этом следует помнить при появлении у больных гематурии, которую иногда расценивают как проявление гломерулонефрита и признак активности васкулита, требующий увеличения дозы цитостатика. Геморрагический цистит — абсолютное противо-

показание для дальнейшей терапии циклофосфамидом.

Ошибки и необоснованные назначения

Большинство цитостатических препаратов оказывают нефро- и гепатотоксическое действие. Назначение их без учета нарушений функции почек и печени у больных васкулитами приведет к усилению токсического действия.

Прогноз

■ См. «Отдельные формы васкулитов».

Узелковый полиартериит

Указатель описаний ЛС

Интерфероны

Интерферон альфа

Противовоспалительные ЛС

Дексаметазон

Метилпреднизолон

Преднизолон

Цитостатические ЛС

Азатиоприн

Циклофосфамид

Узелковый полиартериит — некротизирующее воспаление мелких и средних артерий без гломеруло-нефрита или воспаления артериол, капилляров и венул.

В патологический процесс при УП могут вовлекаться любые органы, наиболее часто изменения затрагивают кожу, суставы, периферические нервы, кишечник и почки. Выраженность клинических проявлений заболевания варьирует от умеренной до тяжелой, вплоть до приводящего к летальному исходу поражения внутренних органов.

Эпидемиология

УП — редкая болезнь, заболеваемость составляет около 4 на 1 000 000 населения, пик заболеваемости приходится на возраст 46—50 лет, мужчины болеют в 1,5 чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез

К этиологическим факторам относят вакцинацию, роды, прием ЛС. Большое значение придается инфицированию ВГВ. Кроме того, отмечается связь между развитием УП и инфицированием ЦМВ, парвовирусом В19, Т-лимфотропным вирусом 1-го типа, ВИЧ-инфекцией. Описано возникновение УП у членов одной семьи, в том числе у однояйцевых близнецов. Основными патогенетическими механизмами считаются отложение в сосудистой стенке иммунных комплексов, ведущее к активации системы комплемента и хемотаксису нейтрофилов, а также клеточные иммунные реакции. В воспалительном инфильтрате сосудистой стенки преобладают макрофаги, активированные CD4+ Т-лимфоциты, несущие HLA-DR, ИЛ-2Р и рецепторы к трансферрину.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание начинается постепенно, реже остро (после приема некоторых ЛС), с лихорадки, миалгии, болей в суставах, кожных высыпаний, снижения массы тела (МТ), вплоть до прогрессирующей кахексии, что может иметь диагностическое значение и свидетельствует об активности болезни. Типична интенсивная боль в икроножных мышцах, иногда вплоть до потери

способности к передвижению. Часто миалгии предшествуют появлению нейропатии.

Поражение суставов встречается более чем у 50% больных, преимущественно в начале болезни. Примерно у 25% больных развивается артрит, как правило, транзиторный, мигрирующий, недеформирующий, с поражением одного или нескольких суставов (в большей степени вовлекаются голеностопные, коленные, плечевые, локтевые, лучезапястные суставы, в меньшей — мелкие суставы кистей и стоп).

Поражение кожи отмечается у 25—60% больных и может быть первым проявлением болезни. Наиболее часто наблюдается сосудистая папулопетехиальная пурпура, реже буллезные и везикулезные высыпания. Иногда встречаются подкожные узелки (аневризматическое изменение артерий) диаметром 0,5—2,0 см, возможно появление сетчатого ливедо. Описано развитие инфарктов кожи и ишемических изменений дистальных фаланг пальцев.

Периферическая нейропатия относится к числу самых частых проявлений УП (множественный мононеврит или мононейропатия) и встречается у 50—70% пациентов. Особенно характерны асимметричные моторные и сенсорные нарушения в нижних конечностях, связанные с вовлечением берцовых нервов и их ветвей, реже — других нервных окончаний.

Симптомами нейропатии являются боли, парестезия, двигательные расстройства, которые в некоторых случаях могут предшествовать нарушению чувствительности. Иногда наблюдается поражение ЦНС, проявляющееся гиперкинетическим синдромом, судорогами, инфарктом головного мозга или инсультом (в том числе геморрагическим), психозами, головными болями.

Поражение почек возникает через 3—6 мес от начала болезни у 60—80% больных и может быть следствием как поражения почечных артерий, так и клубочков почки. По современным представлениям, при классическом УП преобладает сосудистый тип почечной патологии, в то

время как развитие гломерулонефрита наблюдается главным образом при МПА.

Быстрое нарастание почечной недостаточности, как правило, связано с множественными (обычно безболевыми) инфарктами почек. Наиболее частыми признаками поражения почек при классическом УП являются умеренная протеинурия (< 3 г/сут), микрогематурия (последняя расценивается как признак активности болезни), лейкоцитурия (не связанная с мочевиной инфекцией). У $1/3$ больных наблюдается артериальная гипертензия (АГ), которая на ранних стадиях болезни связана с почечным васкулитом или инфарктом почки, на поздних стадиях — с вторичным поражением клубочков.

Симптомы почечной патологии относятся к числу прогностически неблагоприятных признаков.

Поражение сердца наблюдается у 40% больных УП и проявляется в виде кардиомегалии, тахикардии, нарушений ритма, стенокардии с нетипичным болевым синдромом и инфарктом миокарда (ИМ) — обычно мелкоочаговым, протекающим латентно, без ангинозных болей — на фоне коронарита.

Поражение ЖКТ — весьма характерная и наиболее тяжелая форма органной патологии при УП, при которой отмечаются боли в животе (примерно у $1/3$ больных), обычно обусловленные ишемией тонкого, реже других отделов кишечника, тошнота и рвота. Диффузные боли в животе в сочетании с кровохарканием и меленой могут объясняться тромбозом мезентериальных сосудов.

Поражение печени проявляется гепатомегалией, изменением печеночных функциональных тестов, повышением концентрации щелочной фосфатазы. Может быть связано не только с инфекцией ВГВ, но и с инфарктом печени или гематомой, обусловленной разрывом внутрипеченочных сосудов, образованием кист в поджелудочной железе.

Поражение яичек (орхит, эпидидимит) является характерным признаком УП. В 30% случаев развивается у больных, инфицированных ВГВ. При биопсии признаки воспаления обнаруживают у 80%

больных, но клинически оно диагностируется редко.

У некоторых больных развивается **поражение периферических артерий конечностей**, приводящее к ишемии пальцев вплоть до гангрены.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови неспецифичны. Обычно отмечают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение уровня СРБ, умеренную нормохромную анемию, редко эозинофилию. Выраженная анемия обычно наблюдается при уремии или кровотечении. Характерно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных ферментов при нормальной концентрации билирубина.

Снижение уровней компонентов С₃ и С₅ комплемента коррелирует с поражением почек, кожи и общей активностью заболевания. HbsAg выявляют у 7—63% больных УП. Как правило, увеличен уровень циркулирующих иммунных комплексов. Иногда выявляют небольшое увеличение титров ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора (АНФ); почти у 50% больных можно обнаружить антитела к кардиолипину (АКЛ). В отличие от других системных некротизирующих васкулитов, при классическом течении УП АНЦА определяются редко.

Несмотря на то что диагноз УП часто ставится на основании клинической картины, целесообразно морфологическое подтверждение васкулита.

- **Кожная биопсия** позволяет выявить поражение мелких сосудов, но этот признак недостаточно специфичен и не всегда коррелирует с системным поражением сосудов.
- **Мышечная биопсия** дает положительные результаты у 30—50% больных.
- **Биопсия почек** имеет особенно важное значение для дифференциальной диагностики классического УП и МПА.
- **Ангиография** показана после проведения биопсии или при получении неспе-

цифических результатов, а также перед биопсией печени или почек для выявления микроаневризм, которые могут стать причиной кровотечения.

Диагностические критерии УП (R.W. Lightfoot и соавт., 1990) даны в **таблице 35.5**.

Наличие любых трех из этих критериев и более позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Дифференциальный диагноз

Разнообразие клинических симптомов у больных УП часто приводит к очень большим трудностям в диагностике. В то же время необходимость ранней диагностики продиктована потребностью в агрессивной терапии до развития поражения жизненно важных органов. Предположительный диагноз УП должен быть поставлен всем больным с лихорадкой, проливными потами, снижением МТ, недомоганием и признаками системности органного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром).

Клинические признаки УП могут наблюдаться при различных **инфекциях** (гепатиты В и С, стрептококковая инфекция, ВИЧ), **ревматических** (системная красная волчанка — СКВ, ревматоидный артрит — РА, синдром Шегрена, дерматомиозит, эссенциальная криоглобулинемия, системная склеродермия, рецидивирующий полихондрит, ГКА, болезнь Кавасаки) и **неревматических болезнях** (волосатоклеточный лейкоз, воспалительные заболевания кишечника, амфетаминная наркомания, мезентериальный артериит после операций на сосудах, болезнь Уиппла).

Лечение

При ограниченном поражении сосудов назначают средние дозы ГКС.

■ *См. «Общие принципы лечения».*

При быстро прогрессирующем течении целесообразно раннее назначение ком-

Таблица 35.5. Диагностические критерии УП (R.W. Lightfoot и соавт., 1990)

Критерий	Описание
Снижение массы тела более чем на 4 кг	Потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.
Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
Боль или болезненность яичек	Ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.
Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей
Мононеврит или полинейропатия	Развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии
Диастолическое АД более 90 мм рт. ст.	Развитие АГ с уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст.
Повышение уровней мочевины или креатинина в крови	Повышение уровней мочевины более 40 мг/дл или креатинина более 15 мг/дл, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи
Инфицирование ВГВ	Наличие HBsAg или антител к ВГВ в сыворотке крови
Изменения при ангиографии	Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
Данные биопсии	Гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов в стенке артерий

бинированной терапии ГКС и цитостатиками. Цитостатики назначают и в том случае, если снижение дозы ГКС приводит к обострению заболевания.

Ограниченное поражение сосудов и отсутствие признаков прогрессирования заболевания **ЛС выбора:**

Преднизолон внутрь 1–2 мг/кг/сут в 2–3 приема (после еды), 7–10 сут.

Затем, при положительной динамике:

Преднизолон внутрь 1–2 мг/кг 1 р/сут (утром, после еды), длительно, до достижения клинического эффекта.

После достижения эффекта дозу уменьшают по 5 мг в 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем снижают на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут; после этого дозу снижают по 1 мг/сут каждые 4 нед. В процессе снижения дозы преднизоло-

на тщательно необходимо наблюдать за динамикой симптомов и контролировать СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2–3 мес; затем каждые 8–12 нед в течение 12–18 мес.

Обострение заболевания на фоне снижения дозы ГКС

Циклофосфамид внутрь
1–2 мг/кг/сут в 2 приема,
10–14 сут.

Затем дозу препарата снижают. Скорость снижения дозы определяется клинической картиной и данными анализа крови.

Быстропрогрессирующее тяжелое поражение сосудов

Циклофосфамид внутрь
4 мг/кг/сут в 2–3 приема,
3 сут

+

Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг
1 р/сут (утром, после еды),
3 сут.

Затем:

Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг/сут
в 2—3 приема, 7 сут

+

Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг
1 р/сут (утром, после еды),
7 сут.

После этого дозу циклофосфамида постепенно снижают в течение 2—3 мес на 25—50 мг/мес.

Контролируют уровень лейкоцитов (не должен быть менее $3\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов (не менее $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$). В начале лечения необходимо проводить исследование крови через день, а после стабилизации количества лейкоцитов — не реже 1 р/2 нед. При почечной недостаточности (креатинин плазмы более 2 мг/дл) дозу циклофосфамида снижают на 25—50%.

После достижения эффекта дозу преднизолона уменьшают по 5 мг в 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем дозу снижают на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут; после этого снижают по 1 мг/сут каждые 4 нед. Общая длительность лечения преднизолоном и циклофосфамидом — не менее 12 мес. Затем при необходимости проводят поддерживающую терапию.

При неэффективности стандартной терапии

Альтернативные ЛС:

Циклофосфамид в/в
10—15 мг/кг/сут однократно

+

Метилпреднизолон в/в 10 мг/кг/сут
однократно **или**
Дексаметазон в/в 2 мг/кг/сут однократно.

Затем:

Метилпреднизолон в/в 10 мг/кг/сут,
2 сут **или**
Дексаметазон в/в 2 мг/кг/сут,
2 сут.

После этого переходят на схему лечения, применяемую при быстропрогрессирующем тяжелом поражении сосу-

дов. При этом можно заменить прием циклофосфамида внутрь на пульс-терапию:

Циклофосфамид в/в 500—700 мг/м²
1 р/мес, 6 мес.

Затем определяют потребность в **поддерживающей терапии**:

Преднизолон внутрь 5—10 мг 1 р/сут,
длительно

+

Азатиоприн внутрь 2 мг/кг 1 р/сут,
длительно.

При обнаружении маркеров активной репликации ВГВ возможно использование **противовирусных ЛС** (ИФН-α и видарабин) в сочетании со средними дозами ГКС и повторными процедурами плазмафереза (режим проведения плазмафереза см. раздел «Общие принципы лечения»). Применение высоких доз цитостатиков нецелесообразно. Эффективность противовирусного лечения УП, связанного с вирусным гепатитом В, достоверно не доказана. Используют средние дозы ИФН-α:

Интерферон-α в/м по 3 млн ЕД
3 р/нед 6—12 мес.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Системные васкулиты».

Прогноз

Благодаря терапии ГКС и цитостатиками (прежде всего циклофосфамидом) прогноз у больных УП существенно улучшился. Когда для лечения УП начали ис-

пользовать ГКС, 5-летняя выживаемость увеличилась с 10% у нелеченых больных до 55% у больных, прошедших курс такого лечения. На фоне лечения азатиоприном и циклофосфамидом 5-летняя выживаемость возросла до 80% и более. Наибольшее количество летальных исходов приходится на первый год от начала за-

болевания. Во многих случаях непосредственной причиной смерти являются сердечно-сосудистые поражения. К неблагоприятными прогностическим факторам также относят заболевания почек, ЖКТ, развитие кардиомиопатии, поражение ЦНС, возраст в начале заболевания старше 50 лет.

Микроскопический полиангиит

Указатель описаний ЛС

Иммуноглобулины

Иммуноглобулин
человеческий нормальный

Интерфероны

Интерферон альфа

Противовоспалительные ЛС

Дексаметазон
Метилпреднизолон
Преднизолон

Цитостатические ЛС

Азатиоприн
Циклофосфамид

Микроскопический полиангиит (полиартериит) — некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита, реже легочного капиллярита.

Эпидемиология

Заболеваемость МПА за последние десятилетия увеличилась с 0,05 до 0,36 на 100 000 населения. Вероятно, это связано с внедрением в клиническую практику метода определения АНЦА. В настоящее время МПА встречается в 10 раз чаще, чем классический УП и в 2 раза чаще, чем гранулематоз Вегенера.

Этиология и патогенез

Этиология достоверно не установлена. Скорее всего определенную роль играет инфекционный процесс в генетически предрасположенном организме (при васкулитах, ассоциированных с АНЦА, показано увеличение частоты выявления HLA-DQw7).

Важную роль играют АНЦА, которые не только являются серологическим маркером васкулитов, но и участвуют в регуляции ответа нейтрофилов на воспаление, т.е. в формировании характерных признаков некротизирующего васкулита.

Связывание АНЦА с протеиназой-3 и миелопероксидазой приводит к активации нейтрофилов, индуцирует хемотаксис, продукцию оксида азота, адгезию нейтрофилов к эндотелию, гиперэкспрессию молекул адгезии на мембране нейтрофилов и эндотелиальных клеток, синтез ИЛ-8, а также тканевого фактора и тромбомодулина.

Клинические признаки и симптомы

Неспецифические симптомы, встречающиеся при большинстве воспалительных заболеваний, часто проявляются на ранних стадиях МПА. Заболевание дебютирует преимущественно с лихорадки, слабости, снижения МТ, миалгий, степень которых, однако, менее выражена, чем при классическом УП. У большинства больных отмечаются артралгии, а в половине случа-

ев — стойкий неэрозивный артрит крупных суставов, который иногда (особенно при положительном РФ) расценивается как проявление РА.

Поражение кожи наблюдаются достаточно часто. Возникают геморрагический васкулит, язвы, иногда некрозы кожи и подлежащих мягких тканей.

Изменения верхних дыхательных путей в 30% случаев встречаются в виде атрофии слизистой оболочки носа, некротического ринита, которые в отличие от гранулематоза Вегенера обычно обратимы и не приводят к деструктивным изменениям и деформации носа. При биопсии слизистой оболочки носа гранулемы не выявляются. У 30—40% больных наблюдаются изменения придаточных пазух носа и среднего уха.

Другие клинические проявления системного некротизирующего васкулита — эписклерит, боли в животе, реже периферическая полинейропатия — бывают выражены неярко и, как правило, развиваются на фоне тяжелой патологии почек и легких, определяющих нозологическую самостоятельность и прогноз при МПА.

Поражение почек при МПА возникает у 100% больных и характеризуется фокальным сегментарным некротизирующим экстракапиллярным гломерулонефритом с «полулуниями», часто приобретающим быстро прогрессирующее течение. При этом какие-либо специфические почечные симптомы отсутствуют. Наблюдаются гематурия, умеренно выраженная протеинурия, нефротический синдром. Характерной особенностью поражения почек является быстрое развитие почечной недостаточности и отсутствие АГ, что отличает его от классического УП.

Поражение легких отмечается у $1/3$ больных. Морфологически представлено некротизирующим альвеолитом и относится к числу факторов, ухудшающих прогноз заболевания. Клинически оно проявляется кашлем, болями в грудной клетке, кровохарканьем и нередко осложняется легочным кровотечением. При рентгенологическом обследовании в большинстве случаев выявляются ин-

фильтраты без распада, часто с реакцией плевры, реже наблюдаются признаки альвеолита.

Другие клинические проявления МПА в развернутой стадии сходны с наблюдаемыми при классическом УП.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови неспецифичны. При МПА выявляют умеренную гипохромную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличенную СОЭ и повышение концентрации СРБ. В подавляющем большинстве случаев признаки инфицирования ВГВ отсутствуют. Снижение концентрации компонентов комплемента (C_3 и C_4) также нехарактерно. Низкие титры РФ выявляют у 39—50% больных, АНФ — у 21—33%. Повышение уровня креатинина в сыворотке обнаруживают у 85—100% больных, микрогематурию у 100% и протеинурию у 90% больных МПА. Почти у 80% больных можно выявить пАНЦА, реагирующие с миелопероксидазой или протеиназой-3. Динамика их титров имеет важное значение при оценке активности заболевания и эффективности лечения.

В настоящее время **диагностические критерии** МПА отсутствуют. Его диагноз основывается на клинической картине, данных **иммунологического и морфологического исследований**.

Морфологической особенностью МПА является преобладание поражения сосудов преимущественно микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, вены). Некротизирующий васкулит носит распространенный характер. Наиболее выражены изменения в коже, почках и легких. Поэтому для диагностики используют биопсию кожи и почек.

Дифференциальный диагноз

Классический узелковый полиартериит. Учитывают особенности клинических проявлений обоих заболеваний. В отли-

чие от МПА при классическом УП наблюдается незначительное нарушение функции почек, преобладают поражения суставов, периферической нервной системы и ЦНС, инфаркты внутренних органов. Большое значение имеют морфологические особенности васкулита и иммунные нарушения, в первую очередь обнаружение пАНЦА, не характерное для УП.

Гранулематоз Вегенера. Различия в клинической картине заключаются прежде всего в более частом и тяжелом поражении верхних дыхательных путей при гранулематозе Вегенера, в то время как для МПА более характерно прогрессирующее нарушение функции почек. При этих заболеваниях имеются определенные отличия, выявляемые как при гистологическом (отсутствие гранул при микроскопическом полиартериите), так и иммунологическом исследовании. При гранулематозе Вегенера, как правило, обнаруживаются кАНЦА, реагирующие с протеиназой-3, а при микроскопическом полиартериите чаще пАНЦА, реагирующие с миелопероксидазой.

Лечение

Лечение в целом аналогично лечению УП. При быстром прогрессировании поражения почек или развитии легочного кровотечения показано применение повторных курсов плазмафереза и введение нормального иммуноглобулина человека.

■ См. «Общие принципы лечения».

Схема лечения нормальным иммуноглобулином человека не стандартизована:

Иммуноглобулин человеческий
нормальный в/в 0,4—2 г/кг 1 р/сут,
3—5 сут.

Затем:

Иммуноглобулин человеческий
нормальный в/в 0,4—2 г/кг 1 р/сут,
1 раз в 4 сут, длительно.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Системные васкулиты».

Прогноз

Благодаря терапии ГКС и цитостатиками (прежде всего циклофосфамидом) прогноз у больных МПА существенно улучшился. При МПА прогноз во многом определяется степенью поражения почек. Пятилетняя выживаемость больных МПА даже при адекватном лечении цитостатиками и ГКС составляет 65%. Частой причиной смерти являются тяжелые легочные кровотечения и инфекционные осложнения, связанные с проводимой терапией.

Гранулематоз Вегенера

Указатель описаний ЛС

Противовоспалительные ЛС

Преднизолон

Цитостатические ЛС

Метотрексат

Циклофосфамид

Гранулематоз Вегенера — гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, венулы, артериолы, артерии), обычно сочетающийся с некротизирующим гломерулонефритом.

Распространенность и тяжесть заболевания могут варьировать. Возможны относительно «мягкие» формы заболевания, без поражения почек. Однако в дебюте ни клинические признаки заболевания, ни лабораторные параметры не позволяют достаточно надежно прогнозировать переход «доброкачественной» формы в тяжелую прогрессирующую.

Эпидемиология

Гранулематоз Вегенера встречается редко: заболеваемость составляет примерно 8,5 на 1 000 000 населения в год. Обычно заболевают люди в возрасте 44—46 лет, мужчины почти в 2 раза чаще, чем женщины.

Классификация

Клиническое течение гранулематоза Вегенера весьма полиморфно. По течению выделяют следующие **клинические варианты** гранулематоза Вегенера:

- **локальную форму** с изолированным поражением ЛОР-органов и глаз, лихорадкой и возможными артритом/артралгиями и миалгиями;
- **генерализованную форму** с характерной для заболевания триадой признаков.

У ряда пациентов с поражением ЛОР-органов, легких и другими признаками системного васкулита (поражением кожи, периферической нервной системы) проявления гломерулонефрита отсутствуют. Такие случаи относят к **ограниченному (лимитированному) варианту** гранулематоза Вегенера.

Выделение клинических форм гранулематоза Вегенера условно, так как преимущественное поражение того или иного органа может быть лишь этапом прогрессирования болезни.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания точно не установлена. Косвенным подтверждением инфекционной этиологии гранулематоза Вегенера является образование гранулем,

связанных с индуцированной инфекцией Т-клеточной гиперчувствительностью. В пользу инфекционной теории говорит и частое развитие обострений гранулематоза Вегенера в весенний период, после респираторных инфекций. Обсуждается роль *Staphylococcus aureus* в качестве фактора, провоцирующего обострения заболевания.

Основным патофизиологическим механизмом развития гранулематоза Вегенера служит поражение сосудов, связанное с АНЦА. АНЦА реагируют с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой-3 и миелопероксидазой, реже с лактоферином, катепсином G и др. Протеиназа-3 и миелопероксидаза экспрессируются на мембране нейтрофилов при стимуляции цитотоксинами или в процессе апоптоза нейтрофилов. Как уже отмечалось, связывание АНЦА с мембраноассоциированными формами этих ферментов приводит к ряду биологических эффектов.

■ См. «Патогенез».

Кроме того, АНЦА обладают способностью к перекрестному взаимодействию с эндотелием, т.е. проявляют активность антиэндотелиальных антител.

Клинические признаки и симптомы

Неспецифические симптомы (лихорадка, общая слабость, снижение МТ, артралгии и/или миалгии, реже артриты), как правило, наблюдаются в дебюте и развернутой стадии гранулематоза Вегенера.

Поражение ЛОР-органов служит самым частым начальным проявлением заболевания (70%), в целом наблюдается почти у всех больных и характеризуется упорным насморком с гнойно-геморрагическим отделяемым, изъязвлением слизистой оболочки с развитием таких осложнений, как перфорация носовой перегородки и седловидная деформация носа.

Помимо язвенно-некротического ринита, возможны поражения трахеи, гортани с формированием подскладочной грану-

лемы ушей, придаточных пазух носа, а также язвенный стоматит.

Наиболее частым типом поражения является серозный средний отит, который нередко осложняется гнойной инфекцией и приводит к потере слуха.

Клинические проявления поражения верхних дыхательных путей при гранулематозе Вегенера весьма разнообразны. Во многих случаях поражение протекает бессимптомно, однако у некоторых больных наблюдается огрубение голоса и даже обструкция верхних дыхательных путей, иногда развивается стеноз гортани.

Поражение легких в целом встречается у 85% больных и в дебюте заболевания у 45% больных; характеризуется множественными билатеральными инфильтратами, склонными к распаду и формированию полостей. Реже наблюдаются плеврит, диффузные легочные геморрагии, увеличение лимфатических узлов средостения. Только у 50% больных с рентгенологическими изменениями в легких имеются клинические признаки (кашель, кровохарканье), в остальных случаях поражение легких может протекать бессимптомно. Необходимо исключить сопутствующую инфекцию, поскольку бактериальная пневмония характеризуется очень высокой смертностью.

Поражение почек. В зависимости от его наличия или отсутствия выделяют соответственно генерализованную и лимитированную формы гранулематоза Вегенера.

Гломерулонефрит отмечается у 11—18% больных в дебюте заболевания и в 77—85% случаев при развернутом течении болезни. Поражение почек проявляется протеинурией, гематурией, нарушением функций и может приобретать быстро прогрессирующее течение, которое в отсутствие лечения приводит к смерти больного в течение полугода от начала развития почечной патологии.

Однако даже на фоне адекватной терапии более чем у 40% больных развивается хроническая почечная недостаточность, обуславливающая необходимость в гемодиализе или пересадке почек. Однако нередко раннее поражение почек не сопро-

вождается явными изменениями мочевого осадка и нарушением функции и выявляется в виде очагового нефрита только при биопсии. Наличие лимитированной формы гранулематоза Вегенера в дебюте болезни не исключает развития гломерулонефрита в дальнейшем. Поэтому диагноз лимитированной формы ставится с большой осторожностью, и поражение почек следует исключать в течение всех периодов болезни.

Поражение глаз имеет наиболее важное клиническое и диагностическое значение среди патологий других органов и встречается примерно у 50% больных. К офтальмологическим проявлениям относится поражение как оболочек глаза, так и сосудов сетчатки. Развитие псевдоопухоли глазного яблока при гранулематозе Вегенера диктует необходимость дифференциальной диагностики с инфекционными и воспалительными (саркоидоз) заболеваниями, а также различными доброкачественными и злокачественными опухолями.

К **кожным проявлениям** относятся пальпируемая пурпура, подкожные узелки, папулы, пузырьки, язвы; описано развитие гангренозной пиодермии и феномена Рейно. Выраженность кожного синдрома нередко коррелирует с общей активностью заболевания.

Мышечно-скелетные симптомы относятся к числу наиболее частых проявлений гранулематоза Вегенера. У большинства больных наблюдаются только боли в мышцах и суставах. Однако у $1/3$ больных описано воспалительное поражение суставов, включая моноартрит, мигрирующий олигоартрит или асимметричный полиартрит мелких и крупных суставов.

Моноартрит, связанный с гранулематозом Вегенера, необходимо дифференцировать от микрокристаллического и септического артритов. Мигрирующий олигоартрит напоминает поражение суставов у больных с системными инфекциями, а симметричный полиартрит — поражение суставов при РА. Поскольку у 50—60% больных гранулематозом Вегенера в сыворотке обнаруживается РФ, это зачастую приводит к ложному диагнозу РА.

Неврологические нарушения редко развиваются в дебюте заболевания, но затем поражение нервной системы (иногда множественное) наблюдаются у $1/3$ больных. Самым частым неврологическим нарушением служит множественный мононеврит, реже развивается дистальная симметричная полинейропатия.

Поражение ЖКТ. Типичные симптомы проявляются в виде болей в животе, диареи, кровотечения, которые связаны с изъязвлением тонкой или толстой кишки (энтероколит).

Поражение мочеполовой системы практически по всех отделах является одним из нередких признаков гранулематоза Вегенера. Особое внимание уделяется геморрагическому циститу, который может быть следствием как лечения циклофосфамидом, так и некротизирующего васкулита сосудов мочевого пузыря.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается относительно редко.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови при гранулематозе Вегенера (как и при других системных васкулитах) неспецифичны. В период активности, как правило, наблюдается нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Отмечается корреляция между уровнем СРБ и активностью заболевания. Возможно обнаружение РФ, который также служит неспецифическим признаком активности воспалительного процесса. Уровень иммуноглобулинов до начала лечения не повышен. Иммунные комплексы в сыворотке крови и тканях обнаруживают редко. Гипокомплементемия нехарактерна. Практически никогда не выявляются АНФ и антитела к базальной мембране клубочков почек. Основное значение для лабораторной диагностики и оценки активности при гранулематозе Вегенера имеет **определение АНЦА**.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера (R.Y. Levitt и соавт., 1990) представлены ниже:

Критерий	Определение
Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
Изменения мочи	Микрогематурия (более 5 эр. в п/зр.) или скопления эритроцитов в осадке мочи
Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве

Наличие у больного двух и более любых из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Результаты **биопсии** оказывают решающую помощь в диагностике гранулематоза Вегенера. К основным **морфологическим проявлениям** гранулематоза Вегенера относят явления **васкулита** (артериит, венулит, капиллярит с листрофией и некрозом эндотелия и накоплением в просвете капилляров и в окружающей ткани лимфоцитов, моноцитов с примесью нейтрофилов и эозинофилов); **паренхиматозный некроз** (формирование микроабсцессов, «географический» некроз); **гранулематозное воспаление** (микроабсцессы вокруг очагов гранулематозного воспаления, «палисадные» гистиоциты, гигантские клетки, саркоидоподобные гранулемы).

Диагностическая ценность открытой биопсии легкого значительно выше, чем трансбронхиальной или биопсии слизистой оболочки носа и его придаточных пазух. Диагностическая ценность биопсии из неповрежденных тканей невысока. При неинформативности данных биопсии в критерии вводится **дополнительный клинический признак — кровохарканье**.

Дифференциальный диагноз

На ранней стадии заболевания нередко возникают диагностические трудности в

связи с частым отсутствием (почти 25% случаев) признаков поражения почек или легких в дебюте заболевания. Только у 50% пациентов диагноз гранулематоза Вегенера ставят в первые 3—6 мес от начала болезни, а у 7% это заболевание не диагностируется даже в течение 5—16 лет от момента появления первых клинических симптомов. Кроме того, нередко вызывает затруднения диагностика локальных форм гранулематоза Вегенера, так как клиническая картина, данные обычных лабораторных исследований неспецифичны, а результаты биопсии не всегда информативны. Вместе с тем ранняя цитостатическая терапия замедляет прогрессирование поражения почек и, следовательно, улучшает прогноз. Не менее сложной является оценка активности гранулематоза Вегенера, выявление инфекционных осложнений у больных, длительное время получающих иммуносупрессивное лечение.

Дифференциальную диагностику гранулематоза Вегенера в первую очередь проводят с заболеваниями, при которых наблюдается **легочно-почечный синдром**.

К ним относятся:

- МПА;
- синдром Черджа—Стросса;
- синдром Гудпасчера;
- геморрагический васкулит;
- СКВ;
- стрептококковая пневмония с гломерулонефритом.

Лечение

Стандартная терапия

Схема A.S. Fauci — прием внутрь **циклофосфамида** в сочетании с **преднизолоном**:

Циклофосфамид внутрь
2—3 мг/кг/сут в 2—3 приема,
до получения эффекта (около 4 нед)

+

Преднизолон внутрь 1 мг/кг 1 р/сут
(утром, после еды), до получения
эффекта (около 4 нед).

Через 4 нед (или после достижения клинического эффекта) начинают сни-

жать дозу преднизолона на 5 мг каждые 2 нед при постоянной дозе циклофосфамида в течение 1 года. **После достижения полной ремиссии лечение циклофосфамидом продолжают не менее 1 года**, затем дозу препарата снижают на 25 мг каждые 2—3 мес.

Быстропрогрессирующее течение заболевания

Циклофосфамид внутрь
3—5 мг/кг/сут в 2—3 приема,
до получения эффекта 5—10 сут

+

Преднизолон внутрь 2—15 мг/кг
1 р/сут (утром, после еды),
до получения эффекта
5—10 сут.

Затем возвращаются к стандартной схеме терапии (см. выше).

В последнее время для лечения больных гранулематозом Вегенера без угрожающих для жизни осложнений начали использовать метотрексат в сочетании с высокими дозами преднизолона.

В отсутствие опасных для жизни осложнений

Метотрексат внутрь
0,15—0,3 мг/кг 1 р/нед в 2 приема,
длительно (продолжительность
лечения определяется клиническим
эффектом)

+

Преднизолон внутрь 1 мг/кг
1 р/сут (утром, после еды),
длительно (продолжительность
лечения определяется клиническим
эффектом).

Оценка эффективности лечения

См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Системные васкулиты».

Прогноз

В отсутствие лечения средняя продолжительность жизни составляет 5 мес, летальность в течение первого года достигает 80%. Наиболее частыми причинами смерти больных гранулематозом Вегенера являются дыхательная и почечная недостаточность и интеркуррентные инфекции. Рано начатое лечение циклофосфамидом и ГКС позволяет существенно улучшить прогноз болезни. На фоне сочетанной терапии циклофосфамидом и преднизолоном ремиссия продолжительностью около 4 лет отмечалась у 93% больных гранулематозом Вегенера. Тем не менее летальность при гранулематозе Вегенера продолжает оставаться в 5 раз выше, чем в общей популяции. Основными причинами смерти больных является интеркуррентная инфекция, почечная и дыхательная недостаточность.

Синдром Черджа—Стросса (аллергический ангиит и гранулематоз)

Указатель описаний ЛС

Противовоспалительные ЛС

Преднизолон

Цитостатические ЛС

Циклофосфамид

Синдром Черджа—Стросса — это эозинофильное гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, часто сочетающийся с бронхиальной астмой (БА) и эозинофилией.

В течение длительного времени синдром Черджа—Стросса рассматривали как астматический вариант УП или эозинофильный гранулематозный васкулит. Но в последние годы его считают самостоятельной нозологической формой.

Эпидемиология

Синдром Черджа—Стросса — значительно более редкая болезнь, чем УП или гранулематоз Вегенера. Заболеваемость не превышает 2,4 на 1 000 000 населения в год. Встречается у взрослых и у детей, пик заболеваемости приходится на возраст от 48 до 53 лет, мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Иммуногенетические маркеры синдрома не выявлены. Не установлено связи заболевания с инфекцией. Большинство больных синдромом Черджа—Стросса страдают БА или аллергическим ринитом, тем не менее, у их родственников не отмечено более высокой заболеваемости аллергическими болезнями, чем в популяции.

Патофизиологической основой заболевания служит эозинофильное гранулематозное воспаление мелких сосудов.

Клинические признаки и симптомы

В течение заболевания выделяют три основные фазы:

- **первая фаза, продромальный период** (может продолжаться до 30 лет), характеризующаяся различными аллергическими проявлениями, в том числе ринитом, поллинозом и БА;
- **для второй фазы типична периферическая и тканевая эозинофилия** в сочетании с синдромом Леффлера, эозинофильной пневмонией или эозинофильным гастроэнтеритом;

- **третья фаза** болезни, во время которой в клинической картине начинают превалировать признаки **системного васкулита**.

Поражение органов дыхания. БА является основным проявлением синдрома, в большинстве случаев предшествует развитию системного васкулита и нехарактерна для других системных васкулитов. Отмечается развитие тяжелой БА с частыми приступами, при которых требуется применение ГКС более чем у 79% больных. Нередко в фазу развития васкулита возникает ремиссия БА. На ранних стадиях болезни наблюдается эозинофильная инфильтрация, на поздней стадии — некротизирующий васкулит и гранулемы. Почти у $1/3$ больных обнаруживается плеврит с эозинофилией плевральной жидкости, который может не выявляться рентгенологически, а проявляется болями в грудной клетке при дыхании.

Поражение верхних дыхательных путей включает аллергический ринит, ведущий к нарушению носового дыхания, рецидивирующему синуситу и полипозу носа.

Поражение ЖКТ проявляется болями в животе, диареей, кровотечением и связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом сосудов кишечника, способным вызвать его перфорацию, перитонит, кишечную обструкцию. Описано также развитие язвенного колита. Иногда эозинофильный гастроэнтерит предшествует возникновению васкулита.

Поражение сердечно-сосудистой системы возникает часто. Различные изменения на ЭКГ выявляют у 50% больных, у $1/3$ описано развитие острого или конstrictивного перикардита, сердечной недостаточности (СН), реже — ИМ, АГ и эндокардита Леффлера. Поражение сердца обуславливает смертельный исход у 50% больных.

Поражение кожи и нервной системы — одно из наиболее частых проявлений заболевания сходное с тем, которое встречается при УП.

Поражение почек наблюдается реже других проявлений и менее злокачественно, чем при гранулематозе Вегенера

или УП, оно часто сочетается с обнаружением пАНЦА, протекает в форме некротизирующего гломерулонефрита.

Поражение суставов в виде полиартрита или полиартралгий возникает у 50% больных.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторные признаки. Характерна эозинофилия (более $10^9/\text{л}$ у 97% больных), которая встречается на любой стадии заболевания. Однако нормальный уровень эозинофилов не исключает диагноза синдрома Черджа—Стросса, так как известны случаи заболевания без периферической эозинофилии, но с выраженной тканевой эозинофильной инфильтрацией. Кроме того, отсутствие эозинофилии может быть связано с предшествующей терапией ГКС или естественным колебанием уровня эозинофилов в периферической крови. Тем не менее в целом наблюдается выраженная корреляция между эозинофилией, БА и васкулитом. Частым признаком болезни является повышение уровня IgE, но зависимости между уровнем IgE и активностью заболевания не наблюдается. При синдроме Черджа—Стросса пАНЦА (главным образом антитела к миелопероксидазе) обнаруживались более чем у 50% больных. Наличие этих антител коррелирует с развитием БА и геморрагических высыпаний.

Диагностические критерии синдрома Черджа—Стросса (А.Т. Masi и соавт., 1990) представлены в **таблице 35.6**.

Наличие у больного любых четырех и более из этих признаков позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

Заболевание следует предполагать у пациентов среднего возраста с длительно текущей БА в анамнезе или аллергическим ринитом и эозинофилией, у которых развились признаки системной патологии, включающей множественный мононеврит, легочные инфильтраты, кардиомиопатию.

Таблица 35.6. Диагностические критерии синдрома Черджа—Стросса
(А.Т. Masi и соавт., 1990)

Критерий	Определение
Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе ¹
Эозинофилия	Эозинофилы >10%
Аллергия в анамнезе	Сезонная аллергия (аллергический ринит) или другие аллергические реакции (пищевая, контактная), за исключением лекарственной
Мононейропатия или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
Легочные инфильтраты	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
Синуситы	Боль или рентгенологические изменения
Данные биопсии: внесосудистые эозинофилы	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве

¹ Определение БА не соответствует общепринятому. (Примеч. ред.)

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить с:

- УП;
- гранулематозом Вегенера;
- хронической эозинфильной пневмонией;
- идиопатическим гиперэозинофильным синдромом.

В отличие от синдрома Черджа—Стросса при классическом УП обычно не наблюдается поражения легких, развития БА и некротизирующего гломерулонефрита, в то время как образование микроаневризмов, напротив, характерно для УП и крайне редко выявляется при синдроме Черджа—Стросса.

Дифференциальная диагностика синдрома Черджа—Стросса и гранулематоза Вегенера также не представляет трудностей, так как для последнего нехарактерно развитие БА, аллергических реакций и эозинофилии.

Синдром Черджа—Стросса имеет множество сходных черт с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом. Однако более высокий уровень эозинофилии, отсутствие БА и аллергических реакций в анамнезе, признаков васкулита и резистентность к терапии ГКС, характерные для гиперэозинофильного синдрома, позволяют дифференцировать эти заболевания.

Лечение

Лечение основано на тех же принципах, что и фармакотерапия УП. Обычно возможна монотерапия ГКС:

*Преднизолон внутрь 40—60 мг
1 р/сут в 1—2 приема (после еды),
4—6 нед.*

Затем, при положительной динамике через 4—6 нед дозу уменьшают по 5 мг в 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; после этого снижают на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут; затем — по 1 мг/сут каждые 4 нед. В процессе снижения дозы преднизолона необходимо тщательно наблюдать за динамикой симптомов. Обычно прием поддерживающей дозы преднизолона (около 10 мг/сут) необходим на протяжении не менее 1 года от начала лечения.

При недостаточной эффективности преднизолона:

*Циклофосфамид внутрь
1—2 мг/кг/сут в 2 приема,
10—14 сут.*

После достижения клинического эффекта дозу циклофосфамида постепенно снижают в течение 2—3 мес на 25—50 мг/мес.

Контролируют уровень лейкоцитов (не должен быть менее $3\text{—}3,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов (не ниже $100\text{—}150 \times 10^9/\text{л}$). В начале лечения необходимо проводить исследование крови через день, а после стабилизации количества лейкоцитов —

не реже 1 р/2 нед. При почечной недостаточности (креатинин плазмы более 2 мг/дл) дозу циклофосфида снижают на 25—50%.

Оценка эффективности лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

■ См. «Системные васкулиты».

Прогноз

Прогноз относительно благоприятный. Тем не менее поражение сердца существенно ухудшает прогноз больных.

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха)

Указатель описаний ЛС

Противовоспалительные ЛС

Ацетилсалициловая кислота
Аспирин Кардио 598

Ацетилсалициловая
кислота/магния гидроксид
Кардиомагнил 680

Диклофенак

Ибупрофен

Индометацин

Лорноксикам

Мелоксикам

Мелокс 702

Преднизолон

Целекоксиб

Цитостатические ЛС

Циклофосфамид

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха) — васкулит с IgA-иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны изменения кожи, кишечника и почек в сочетаниях с артралгиями или артритом.

Эпидемиология

Это наиболее распространенный из системных васкулитов. Заболеваемость составляет 140 на 1 000 000 населения в год. Начало заболевания возможно в любом возрасте, однако чаще болеют дети и подростки в возрасте от 4,5 до 17 лет (70% пациентов). Распространенность геморрагического васкулита у них составляет 13,5 на 100 000 детей. В раннем детском возрасте мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки, в подростковом возрасте эти различия исчезают.

Этиология и патогенез

У 66—80% больных прослеживается четкая связь между развитием васкулита и инфекцией верхних дыхательных путей. В роли инфекционных агентов могут выступать стрептококки, микоплазмы, легионеллы, вирус Эпштейна—Барр и ВГВ, аденовирус, цитомегаловирус и парвовирус В19. Кроме того, пусковыми факторами могут являться вакцинация, лекарственные средства (антибиотики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ, аминазин, хинидин и др.), пищевая аллергия, переохлаждение. Иногда геморрагический васкулит развивается на фоне беременности, периодической болезни, злокачественного новообразования, цирроза печени или диабетической нефропатии.

В основе патогенеза лежит увеличение числа клеток, секретирующих IgA, со значительным повышением уровня IgA в сыворотке крови и образованием полимерных форм IgA и мономерных содержащих IgA ЦИК, приводящих к активации комплекта и повреждению мелких сосудов кожи и почек. В плазме выявляется высокий уровень анафилатоксинов, коррелирующий с воспалительной активностью.

Клинические признаки и симптомы

Поражение кожи — один из диагностических критериев геморрагического васкулита — наблюдается у всех больных в различные периоды болезни. Однако в дебюте поражение кожи встречается только в 50% случаев. К проявлениям кожного синдрома относят петехиальную сыпь и/или пурпуру (так называемую пальпируемую нетромбоцитопеническую пурпуру) иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками, появление которых может сопровождаться зудом. Характерно усиление высыпаний в вертикальном положении тела. Распределение сыпи симметричное, вначале с преимущественной локализацией в дистальных отделах нижних конечностей и с постепенным распространением на бедра и ягодицы. Реже в процесс вовлекаются верхние конечности, живот, спина. Обычно через несколько дней высыпания бледнеют, приобретают бурую окраску, а затем исчезают. Иногда при хроническом рецидивирующем течении сохраняются участки гиперпигментации.

Поражение суставов чаще развивается у взрослых, чем у детей, и обычно сочетается с миалгией и отеком нижних конечностей. Частота артралгий и артрита колеблется от 59 до 100%. Характерны мигрирующие артралгии, возникающие синхронно с поражением кожи. В $1/4$ случаев (особенно у детей) артралгии и артрит могут предшествовать поражению кожи. Наиболее часто в заболевание вовлекаются крупные суставы нижних конечностей, реже локтевые и лучезапястные суставы. Как правило, сразу поражаются несколько суставов, длительность суставного синдрома редко превышает неделю.

Поражение ЖКТ наблюдается более чем у $2/3$ больных и проявляется коликообразными болями в животе, тошнотой, рвотой, редко желудочно-кишечным кровотечением. Острые боли связаны с отеком стенки тонкой кишки. Признаки васкулита при гистологическом исследовании, как правило, не выявляются.

Поражение почек встречается примерно в 10—60% случаев. Обычно оно развивается после появления пурпуры, но иногда может быть первым проявлением заболевания. Тяжесть почечной патологии, как правило, не коррелирует с выраженностью кожных, желудочно-кишечных или суставных симптомов и может иметь место при минимальных экстраренальных проявлениях.

Клинические проявления поражения почек разнообразны. В большинстве случаев течение почечного процесса благоприятное, но при устойчивой гематурии и протеинурии может развиваться ХПН. Обычно встречается бессимптомная изолированная микро- или макрогематурия, иногда в сочетании с умеренной протеинурией, очень редко осложняющаяся нефротическим синдромом и АГ.

Морфологические изменения в почках разнообразны: от минимальных изменений до тяжелого нефрита с «полулуниями». Поражение почек при геморрагическом васкулите невозможно отличить от IgA-нефропатии (болезнь Берже). Примечательно, что у $1/3$ больных с IgA-нефропатией обнаруживаются экстраренальные проявления (сыпь и поражение суставов). Полагают, что в ряде случаев взрослые больные, у которых болезнь Берже в детском возрасте, страдали субклинически текущим геморрагическим васкулитом.

К особенностям геморрагического васкулита у детей в отличие от заболевания у взрослых относится четкая связь заболевания с инфекцией верхних дыхательных путей. У взрослых реже наблюдается абдоминальный синдром и лихорадка, чаще — поражение суставов, тяжелое поражение почек и увеличение СОЭ.

Поражение мочевыделительной системы у детей возникает почти в $1/3$ случаев и проявляется в виде отека мошонки, вызванного воспалением и геморрагиями в сосуды мошонки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови неспецифичны. У детей в 30% случаев наблюдает-

ся увеличение титров антистрептолизина-О. Важным признаком, позволяющим сделать предположение о наличии геморрагического васкулита, является увеличение концентрации IgA в сыворотке. У 30—40% больных в крови обнаруживаются РФ. Увеличенная СОЭ, высокие уровни СРБ и антигена фактора фон Виллебранда коррелируют с клинической активностью васкулита. Кроме того, отмечают повышение спонтанной агрегации тромбоцитов.

Диагностические критерии геморрагического васкулита (J.A. Miles и соавт., 1990) представлены ниже:

Критерий	Определение
Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией
Возраст моложе 20 лет	Начало заболевания приходится на возраст моложе 20 лет
Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно развитие кишечного кровотечения)
Данные биопсии: обнаружение гранулоцитов	Инфильтрация гранулоцитами стенки артериол и венул

Наличие у больного любых четырех и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями ЖКТ широкого спектра (язвенная болезнь желудка двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечное кровотечение вследствие злокачественного новообразования, мезентериальный тромбоз, инвагинация кишечника, острый аппендицит и др.), заболеваниями крови (различные тромбоцитопении и тромбо-

цитопатии, коагулопатии, макроглобулинемия Вальденстрема и другие лейкозы), ревматизмом, системными заболеваниями соединительной ткани и другими васкулитами (РА, системная склеродермия, васкулит гиперчувствительности), острыми и хроническими гепатитами, болезнями почек (острым и хроническим гломерулонефритом, болезнью Берже, нефролитиазом и др.) и т.д.

Лечение

При наличии инфекции показана антимикробная терапия, поражения кожи и суставов обычно контролируются НПВС. Развитие тяжелых проявлений заболевания (абдоминальный синдром, кровохарканье и др.) диктует необходимость проведения терапии ГКС. Лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 нед позволяет предотвратить поражение почек.

Изолированное поражение кожи и суставов

ЛС выбора:

Ацетилсалициловая кислота внутрь по 500 мг 6—8 р/сут, не более 4—6 нед **или**

Диклофенак внутрь по 25—50 мг 2—3 р/сут, не более 4—6 нед **или**

Ибупрофен внутрь по 400 мг 4 р/сут, не более 4—6 нед **или**

Индометацин внутрь по 25—50 мг 4 р/сут, не более 4—6 нед.

При непереносимости или противопоказаниях к назначению неселективных ингибиторов ЦОГ можно применять **альтернативные ЛС**:

Лорноксикам внутрь по 8 мг 2 р/сут (в первые сутки возможно применение по 16 мг 2 р/сут), не более 4—6 нед **или**

Мелоксикам внутрь по 7,5 мг 2 р/сут, не более 4—6 нед **или**

Целекоксиб внутрь 100—200 мг 1 р/сут, не более 4—6 нед.

Поражение внутренних органов

Преднизолон внутрь 1 мг/кг 1—2 р/сут (после еды), длитель-

ность лечения определяется клиническим эффектом, но не менее 2 нед.

Комбинированная терапия ГКС и циклофосфамидом показана пациентам с тяжелыми формами геморрагического васкулита, у которых наблюдается быстро прогрессирующее поражение сосудов и почек, даже несмотря на хороший начальный клинический ответ на ГКС. Целесообразно применение плазмафереза.

■ С.м. «Общие принципы лечения».

Быстро прогрессирующее поражение сосудов и почек

Циклофосфамид внутрь
2 мг/кг/сут в 2—3 приема,
до получения эффекта
(около 4 нед)

+

Преднизолон внутрь 1 мг/кг
1 р/сут (после еды),
до получения эффекта
(около 4 нед).

Через 4 нед (или после достижения клинического эффекта) начинают снижать дозу преднизолона на 5 мг каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут, после этого по 1 мг/сут каждые 4 нед при постоянной дозе циклофосфамида в течение 1 года. Продолжительность дальнейшего лечения определяется клиническим эффектом.

Оценка эффективности лечения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Прогноз

Несмотря на частое рецидивирование заболевания (в 40% случаев), главным образом за счет появления петехиальных высыпаний, в целом прогноз благоприятный. Пятилетняя выживаемость составляет почти 100%. В течение первых 2 лет болезни полное выздоровление наблюдается у 93,9% детей и 89,2% взрослых. Полагают, что наличие пусковых факторов в анамнезе ассоциируется с более благоприятным течением заболевания. Основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, является прогрессирующее поражение почек, которое наблюдается у 2—5% больных.

Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия

Указатель описаний ЛС

Метилпреднизолон
Преднизолон

Гигантоклеточный артериит (ГКА) — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии, с частым поражением височной артерии. Обычно начинается в возрасте старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

Ревматическая полимиалгия (РПМ) — клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста, характеризующийся болями и скованностью в области плечевого и тазового пояса, резким увеличением СОЭ.

РПМ рассматривают одновременно с ГКА, так как симптомы РПМ встречаются у 40—60% больных ГКА. У 5—50% больных РПМ даже в отсутствие проявлений ГКА при гистологическом исследовании биоптатов височной артерии можно выявить воспалительные изменения в сосудистой стенке. Поскольку у больных с клиническими диагнозами РПМ или ГКА выявляются сходные изменения (атрофия, кальцификация и воспалительные изменения) в височных артериях, было высказано предположение, что РПМ — проявление субклинически текущего ГКА. Признаки РПМ могут возникать одновременно с поражением сосудов или присоединяться через какой-то период.

Эпидемиология

ГКА страдают почти исключительно представители европеоидной расы. Заболеваемость ГКА варьирует в пределах 15—20 на 100 000 населения старше 50 лет. Обычно заболевание начинается в возрасте 68—70 лет. Чаще встречается в Северной Европе и Америке (особенно среди скандинавских эмигрантов). Женщины болеют в 3 раза чаще, чем мужчины.

Классификация

По течению выделяют четыре основных **клинических варианта ГКА**:

- с краниальными симптомами;
- с РПА;
- с краниальными симптомами и РПА;
- с лихорадкой и другими общевоспалительными проявлениями без локализованных симптомов.

Этиология и патогенез

Этиологические агенты точно не выявлены, однако имеется определенная взаимосвязь между заболеваемостью ГКА и РПА и инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* и парвовирусом. Кроме того, играют роль наследственные и этнические факторы. У больных ГКА и ПМА в 2 раза чаще, чем в общей популяции, выявляют HLA-DR4.

В основе патофизиологии ГКА лежит гранулематозный артериит крупных артерий (аорты и ее ветвей). Развитие воспаления при ГКА определяется лимфоцитами CD4⁺/Th1 и макрофагами. Субпопуляция лимфоцитов Th1 обладает способностью к гиперпродукции ИФН- γ , который, стимулируя макрофаги, вызывает образование гигантских клеток в стенке пораженных сосудов. Кроме того, в участках воспаления появляется информационная РНК цитокинов лимфоцитарного (ИЛ-2) и макрофагального (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТФР- β) происхождения.

Клинические признаки и симптомы

Неспецифические симптомы ГКА включают лихорадку (субфебрильную и фебрильную), которая нередко в течение длительного времени служит единственным проявлением заболевания, проливные поты, общую слабость, анорексию, снижение МТ (на 10 кг и более в течение нескольких месяцев), депрессию. Иногда заболевание начинается остро, когда больные могут четко отметить день и час ухудшения самочувствия, в других случаях симптомы нарастают постепенно.

Сосудистые расстройства зависят от локализации процесса в артериальном русле. При поражении **височной артерии** беспокоит постоянная, остро развивающаяся интенсивная двусторонняя головная боль с локализацией в височной, лобной и теменной областях, болезненность при касании к коже черепа, набухание и отечность височных артерий, ослабление пульсации, а в случае поражения заты-

лочной артерии — головная боль в затылочной области. При вовлечении **верхнечелюстной артерии** наблюдается «перемежающаяся хромота» при жевании, беспричинная зубная боль или «перемежающаяся хромота» языка (при локализации процесса в артерии языка). Нередко в процесс включаются **наружная сонная артерия** (отек лица, нарушение глотания, слуха) и артерии, снабжающие кровью глаза и глазные мышцы (нарушение зрения, часто необратимое, которое может быть первым проявлением заболевания, ишемический хориоретинит, отек роговицы, ирит, конъюнктивит, эписклерит, склерит). **Поражение глазных артерий** ведет к развитию передней ишемической оптической нейропатии. Весьма характерно преходящее снижение зрения (amaurosis fugax) и диплопия. Развитие слепоты является самым грозным ранним осложнением ГКА. Нередко процесс локализуется в **аорте** (преимущественно в грудном отделе) с развитием синдрома дуги аорты, аневризмы аорты, в том числе и расслаивающейся, а также в крупных артериях.

Ревматическая полимиалгия является важным компонентом ГКА. Симптомы РПМ встречаются у 50% больных ГКА: выраженные двусторонние, симметричные боли и скованность в мышцах плечевого и тазового поясов и в области шеи, утренняя скованность. Боли и скованность имеют определенный ритм: усиливаются при движении и уменьшаются в покое — и сочетаются с резким увеличением СОЭ. Среди других ревматических проявлений обращает на себя внимание поражение суставов в виде симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего РА у пожилых (вовлечение преимущественно коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов), или моно-олигоартрита.

Диагностические критерии РПМ (Н.А. Bird и соавт., 1979) представлены ниже:

- три из указанных ниже признаков или более **либо**
- положительные результаты биопсии височной артерии + по крайней мере один из указанных ниже признаков:

- двусторонние боли и/или скованность в области плечевого пояса;
- промежуток времени между появлением симптомов и максимальной интенсивностью менее 2 недели;
- СОЭ более 40 мм/ч;
- утренняя скованность более 1 ч;
- возраст больных старше 65 лет;
- депрессия и/или потеря МТ;
- двусторонняя болезненность верхних конечностей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови достаточно характерны. Наиболее важным лабораторным признаком ГКА является выраженное увеличение СОЭ (часто более 50 мм/ч) и содержания СРБ. Однако в 23% случаев возможна низкая или нормальная СОЭ. Более чувствительным показателем активности ГКА является увеличение концентрации ИЛ-6. У 30—62% больных отмечают повышение активности щелочной фосфатазы, у 15 — повышение активности трансаминаз. АНЦА обычно отсутствуют.

Диагностические критерии ГКА (G.G. Hunder и соавт., 1990) следующие:

Критерий	Определение
Начало заболевания после 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
Появление «новых» головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации
Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанное с атеросклерозом наружной сонной артерии
Увеличение СОЭ	СОЭ более 50 мм/ч
Данные биопсии	Васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками

Наличие любых трех и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.

ГКА следует предполагать у всех больных старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМ, выраженным увеличением СОЭ и анемией.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями широкого спектра, протекающих с симптомами РПМ и поражением крупных сосудов. Ранее считалось, что биопсия височной артерии является основным методом диагностики ГКА. Однако поскольку при ГКА нередко наблюдается очаговое сегментарное поражение сосудов, отрицательные результаты биопсии не позволяют полностью исключить этот диагноз.

Дифференциальную диагностику РПМ и ГКА необходимо проводить со следующими заболеваниями.

Ревматическая полимиалгия:

- злокачественные новообразования (паранеопластический синдром);
- шейный спондилез;
- ревматоидный артрит;
- плечелопаточный периаартрит;
- системные заболевания соединительной ткани (прежде всего дерматомиозит);
- миеломная болезнь;
- лейкозы;
- метаболические заболевания костей;
- остеомиелит;
- гипотиреоз;
- милиарный туберкулез;
- эндокардит;
- инфекции.

Гигантоклеточный артериит:

- стоматологические заболевания;
- невралгия тройничного нерва;
- синусит;
- другие офтальмологические заболевания;
- инфекции.

Лечение

Ревматическая полимиалгия

Основной метод лечения — монотерапия ГКС:

Преднизолон внутрь 10—20 мг 1 р/сут, несколько дней до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов заболевания.

Затем дозу снижают на 1—2,5 мг каждые 4 нед до 10 мг/сут, после этого снижать дозу по 1 мг/сут каждые 4 нед.

В процессе снижения дозы преднизолона тщательно наблюдать за динамикой симптомов; контролировать СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2—3 мес, затем каждые 8—12 нед в течение 12 мес после завершения лечения.

Гигантоклеточный артериит

Основной метод лечения — монотерапия ГКС:

Преднизолон внутрь 40—60 мг 1—2 р/сут (продолжительность приема зависит от времени нормализации СОЭ и исчезновения симптомов).

Затем дозу снижают на 2,5—5 мг каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут, затем на 10% каждые 2 нед до 10 мг/сут, после этого снижают дозу по 1 мг/сут каждые 4 нед.

В процессе снижения дозы преднизолона необходимо тщательно наблюдать за динамикой симптомов и контролировать СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2—3 мес; затем каждые 8—12 нед в течение 12—18 мес после завершения лечения.

По мнению некоторых исследователей, при ГКА без нарушения зрения или поражения крупных сосудов адекватная начальная доза преднизолона может быть меньше — в пределах 20 мг/сут.

При тяжелом течении дозу ГКС следует увеличить до 60—80 мг/сут или провести **пульс-терапию метилпреднизолоном**:

Метилпреднизолон в/в 1000 мг 1 р/сут, 3 сут.

Затем:

Преднизолон внутрь 20—30 мг 1 р/сут, 1 мес.

В отсутствие эффекта в течение 2—3 нед первоначальную дозу ГКС постепенно увеличивают. Длительность лечения оценивают индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 мес на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг/сут клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено.

Оценка эффективности лечения

См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Системные васкулиты».

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятен. Смертность не отличается от таковой в общей популяции. Однако существует серьезная опасность различных осложнений, в первую очередь поражения артерий глаза, часто приводящих к частичной или полной потере зрения.

Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)

Указатель описаний ЛС

Противовоспалительные ЛС

Метилпреднизолон

Преднизолон

Цитостатические ЛС

Метотрексат

Циклофосфамид

Артериит Такаясу — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте моложе 50 лет.

Эпидемиология

Это редкая болезнь. Заболеваемость артериитом Такаясу не превышает 2,6 на 1 000 000 населения в год. Болеют преимущественно молодые женщины (соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 6—7:1), средний возраст начала заболевания составляет 25—27 лет.

Классификация

В зависимости от распространенности поражения сосудов выделяют 4 **анатомические типа** заболевания:

I тип — изменения дуги аорты и отходящих от нее артерий (часто поражаются левые подключичная и общая сонная артерии);

II тип — изолированное поражение грудного и/или брюшного отделов аорты и их ветвей;

III тип — сочетание патологических изменений дуги аорты и/или ее ветвей с поражением грудного или брюшного отдела аорты;

IV тип — поражение основного ствола легочной артерии или ее ветвей — изолированное или в сочетании с любым из первых трех вариантов.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. В развитии артериита Такаясу широко обсуждается роль *M. tuberculosis*. Почти у 70% больных отмечается увеличение титров антител к белкам *M. tuberculosis* с молекулярной массой 28 и 100 кДа, а также к белку *M. leprae* с молекулярной массой 65 кДа. Однако сочетание артериита Такаясу с активным туберкулезом легких встречается менее чем у 10% больных. Важную роль играет генетическая предрасположенность — описаны семейные случаи заболевания, а также развитие артериита Такаясу у однояйцевых близнецов.

Патофизиологической основой артериита Такаясу служит гранулематозное воспаление аорты и ее ос-

новных ветвей. В развитии заболевания участвуют аутоиммунные механизмы. Так, в сыворотке больных артериитом Такаясу в 95% случаев выявляются антитела к эндотелию сосудов в высоком титре. Особое значение имеют нарушения клеточного иммунитета: имеются данные о частом развитии артериита Такаясу при иммунодефиците; кроме того, при этом заболевании обнаруживают сенсибилизацию лимфоцитов к коллагену второго и третьего типов, нарушение соотношения иммуномодуляторных субпопуляций лимфоцитов. Большое значение имеют также нарушения гормональной регуляции, о чем свидетельствует подверженность заболеванию преимущественно женщин, а также больных с синдромом Клайнфельтера.

Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки артериита Такаясу подразделяют на 2 основные группы:

- **Неспецифические симптомы**, обусловленные системным воспалительным ответом организма, которые наиболее часто встречаются в ранней стадии заболевания или во время обострений. К ним относятся длительное повышение температуры тела, снижение МТ, слабость, сонливость, артралгии, реже симметричный полиартрит, напоминающий РА, миалгии. Нередко в дебюте заболевания длительно преобладает необъяснимая лихорадка, анемия и/или увеличение СОЭ.
- **Симптомы, связанные с прогрессированием ишемических изменений в отдельных органах** вследствие поражения различных отделов сосудистого русла. При этом отсутствие системных воспалительных проявлений не исключает текущего воспаления сосудов, а наличие симптомов ишемии не всегда указывает на активный воспалительный процесс в сосудистой стенке. Ранние симптомы, характеризующие сосудистую недостаточность, неспецифич-

ны и могут встречаться при других заболеваниях.

Поражение сосудов шеи и верхних конечностей проявляется синдромом перемежающейся хромоты верхних конечностей, ощущением слабости, усталости, болями в проксимальных отделах конечностей, преимущественно с одной стороны. Выраженность симптомов нарастает при физической нагрузке.

Офтальмологические расстройства отмечаются более чем у 50% больных и проявляются сужением полей зрения, быстрой утомляемостью глаз, постепенным снижением остроты зрения, диплопией. Возможна острая окклюзия центральной артерии сетчатки с внезапной потерей зрения на один глаз.

Поражение сердца в основном связано с вовлечением в заболевание восходящего отдела аорты (уплотнение, дилатация, реже формирование аневризм) и часто сочетается с аортальной недостаточностью, связанной с дилатацией аорты. Клинические проявления патологии коронарных сосудов характеризуются болями в грудной клетке без четкой локализации, одышкой и сердцебиением, реже приступами стенокардии, СН преимущественно без характерных изменений на ЭКГ.

У 50% больных, наиболее часто в активную фазу заболевания, при эндомиокардиальной биопсии выявляются морфологические признаки миокардита (некроз миофибрилл с мононуклеарной инфильтрацией интерстициальной ткани и образованием фокальных гранул). Миокардит является одной из причин хронической СН. Наряду с воспалительным процессом в мышце сердца при артериите Такаясу нередко отмечается увеличение размеров сердца, обусловленное гипертрофией левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Частота развития АГ варьирует от 33 до 76%. Ее связывают с реноваскулярными механизмами, в основном со стенозом почечной артерии. АГ относится к числу неблагоприятных прогностических факторов при артериите Такаясу.

Поражение почек. Вовлечение в патологический процесс артерий почек (чаще

левой, чем правой, или обеих) наблюдается у 24—60% больных. Нередко выявляются изменения в анализах мочи, преимущественно протеинурия, очень редко гематурия и цилиндурия. ХПН практически никогда не развивается.

Поражение ЖКТ. В 40%—70% случаев отмечают поражение конечного отдела нисходящей аорты и начального отрезка брюшного отдела аорты с частым вовлечением в процесс непарных ветвей данного отдела. Однако явления ишемии висцеральных органов наблюдаются редко. У 41% детей боли в эпигастральной области связаны с воспалением брюшного отдела аорты и/или отходящих от него непарных артерий. Упорный характер болей с иррадиацией в поясницу обуславливает необходимость в исключении расслаивающейся аневризмы брюшного отдела аорты, что встречается в 9% случаев.

Поражение нервной системы служит одним из ведущих проявлений болезни Такаюсу и встречается у 60% больных. Чаще всего оно обусловлено воспалительными изменениями левой общей сонной артерии, ее внутренней ветви, правой общей сонной и позвоночных артерий, что объединяется в синдром дисциркуляторной энцефалопатии. Больных беспокоят умеренные головные боли в теменной, левой височной областях; при поражении позвоночных артерий наблюдаются головокружение, неуверенность походки. Нередко развиваются нарушения памяти, внимания, снижение работоспособности, постепенно усиливающиеся при нарастании церебральной ишемии.

При выраженном (на 50% и более) сужении просвета сосуда или при двустороннем поражении общих сонных артерий наиболее часто возникают обморочные состояния, эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). При поражении периферической нервной системы характерно развитие симметричной полинейропатии, наиболее выраженной в руках.

Поражение легких. По данным ангиографии, поражение легочной артерии встречается у 70% больных, однако кли-

нические проявления наблюдаются менее чем у 25% больных и только у 20% формируется легочная гипертензия.

Поражение кожи. Наиболее частыми кожными проявлениями при артериите Такаюсу является узловатая эритема и гангренозная пиодермия, реже отмечается феномен Рейно и кожный васкулит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения картины крови обычно включают нормохромную нормоцитарную анемию, умеренный тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемию, увеличение СОЭ (особенно в активную фазу заболевания).

СОЭ коррелирует с активностью воспаления, однако у $1/3$ больных с клиническими признаками воспалительной активности СОЭ может быть в пределах нормы. Увеличение концентрации СРБ наблюдается у 60—70% больных, оно более тесно связано с воспалительной активностью, чем СОЭ или другие показатели острой фазы.

Инструментальные методы. Одним из основных методов исследования при артериите Такаюсу является **ангиография**, результаты которой имеют важное значение как для подтверждения диагноза, так и для оценки динамики и распространения воспалительного процесса. Недостатком ангиографического исследования является то, что этот метод позволяет оценить только степень сужения и дилатации сосудов, но не выраженность поражения самой сосудистой стенки.

Неинвазивные методы (ультразвуковая доплерография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) имеют большое значение. В отсутствие стенозирующих и/или окклюзивных процессов в аорте, ее крупных ветвях, легочной артерии эти методы позволяют установить диагноз на ранней стадии заболевания, когда наблюдается лишь утолщение сосудистой стенки.

Диагностические критерии артериита Такаюсу (W.P. Arend и соавт., 1990) представлены ниже:

Критерий	Определение
Возраст моложе 40 лет	Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет
Переменяющаяся хромота	Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении
Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
Разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст.	Разница систолического АД более 10 мм рт. ст. при его измерении на обеих плечевых артериях
Шум в подключичных артериях или брюшном отделе аорты	Наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты
Изменения при ангиографии	Сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанное с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и др.)

Наличие любых трех и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

Несмотря на хорошо известные клинические проявления заболевания и доступность большинства методов исследования, диагноз артериита Такаясу ставится в среднем через 5—8 лет от начала заболевания. Диагностика артериита Такаясу базируется на тщательном сборе жалоб, анамнезе заболевания и осмотре больного с обязательным исследованием пульса на обеих лучевых артериях и на сосудах других регионов, их аускультации, измерении АД на обеих руках и ногах. Особенно большое значение имеет контрастное ангиографическое исследование и дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика артериита Такаясу проводится с заболеваниями широкого круга:

- ГКА;
- атеросклеротическое поражение сосудов;
- коарктация аорты;
- саркоидоз;
- острая ревматическая лихорадка;
- фибромускулярная дисплазия почечных сосудов;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- антифосфолипидный синдром;
- туберкулез;
- различные инфекции.

Лечение

На ранних стадиях заболевания назначают **ГКС**:

Преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут в 2—3 приема, 1 мес.

Затем дозу преднизолона уменьшают по 5 мг в 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем следует снижать дозу на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут (поддерживающей).

Длительность терапии ГКС зависит от динамики клинических проявлений и величины СОЭ. Как правило, лечение продолжают не менее 2—5 лет. Поддерживающая доза не должна превышать 10 мг/сут.

На фоне лечения ГКС у $2/3$ больных удается достигнуть ремиссии, позволяющей отменить препарат. Однако у 50% больных после отмены ГКС может наступать обострение, при котором требуется назначение цитостатических препаратов. Имеются данные об эффективности ежемесячных курсов **пульс-терапии метилпреднизолоном** в сочетании с **циклофосфамидом (ЛС выбора)**:

Циклофосфамид в/в 500—700 мг/м² 1 р/мес, 9—12 мес

+

Метилпреднизолон в/в 10 мг/кг 1 р/мес, 9—12 мес.

Монотерапия ГКС, так же как и курсы пульс-терапии, не предотвращают поражения клапанного аппарата сердца. В последнее время для лечения артериита Такаясу в случае, когда не удается добиться стабилизации процесса, ис-

пользуют **метотрексат** в сочетании с не-
большими дозами **ГКС (альтернатив-
ные ЛС):**

*Метотрексат внутрь 0,3 мг/кг/сут
в 2 приема через 12 ч (начальная
доза не превышает 15 мг/нед
а максимальная 25 мг/нед;
продолжительность лечения
определяется клиническим эффек-
том)*

+

*Преднизолон внутрь 5–10 мг 1 р/сут
(утром, после еды, продолжитель-
ность лечения определяется клини-
ческим эффектом).*

Эффективность терапии существенно
повышается при раннем назначении ле-
чения на стадии гранулематозного сосу-
дистого воспаления — до развития фиб-
розной гиперплазии внутренней оболочки
сосудов.

При появлении расслаивающейся ане-
вризмы аорты, гемодинамически значи-
мых стенозов/окклюзий сонных арте-
рий, АГ сосудистого генеза, стеноза по-
чечной артерии показано оперативное
лечение.

Больным со стенозами коронарных ар-
терий может потребоваться операция ко-
ронарного шунтирования или проведение
чрескожной транслюминальной баллон-
ной ангиопластики.

Оценка эффективности лечения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

■ С.м. «Системные васкулиты».

Прогноз

Состояние больных долго остается удов-
летворительным даже при значительной
распространенности процесса, благодаря
развитию коллатерального кровообраще-
ния. Выживаемость в течение 5–15 лет
достигает 80–97%. Наиболее частой (50%)
причиной смерти является инсульт, при-
мерно в 25% случаев возникает инфаркт
миокарда, реже (5%) — разрыв аневриз-
мы аорты. При поражении коронарных
артерий в первые 2 года от момента появ-
ления симптомов кардиальной патологии
летальность достигает 56%.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

Указатель описаний ЛС

Интерфероны

Интерферон альфа

Противовирусные ЛС

Рибавирин

Противовоспалительные ЛС

Диклофенак

Ибупрофен

Индометацин

Лорноксикам

Мелоксикам

Мелокс 702

Преднизолон

Целекоксиб

Цитостатические ЛС

Циклофосфамид

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит — васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) прежде всего кожи и клубочков почек, сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией.

Криоглобулины — сывороточные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратной преципитации или образованию геля при низкой температуре.

Эпидемиология

Точная распространенность заболевания неизвестна в связи с тем, что криоглобулинемия возникает при инфекционных, аутоиммунных, системных, лимфопролиферативных и иных заболеваниях широкого спектра. Криоглобулинемический васкулит развивается у 30% больных эссенциальной смешанной криоглобулинемией, чаще у женщин в возрасте около 50 лет.

Классификация

В зависимости от состава криоглобулины разделяют на **3 основных типа**.

- Криоглобулины I типа состоят из моноклональных иммуноглобулинов (IgG, IgA или IgM), реже моноклональных легких цепей (белок Бенса—Джонса). Криоглобулинемия этого типа, как правило, ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями.
- Криоглобулины II типа (смешанная криоглобулинемия) состоят из моноклональных иммуноглобулинов (обычно IgM, реже IgA или IgG), обладающих антиглобулиновой активностью против поликлонального IgG.
- Криоглобулины III типа (смешанная криоглобулинемия) состоят из поликлональных иммуноглобулинов одного или нескольких классов, иногда неиммуноглобулиновых молекул (фибронектина, липопротеидов, компонента C3 комплемента).

Смешанная криоглобулинемия II и III типов может быть эссенциальной или сочетаться с инфекционны-

ми или аутоиммунными заболеваниями, а также хроническими заболеваниями печени.

Этиология и патогенез

Криоглобулины обнаруживают при заболеваниях крови, бактериальных инфекциях (бактериальный эндокардит, постстрептококковый гломерулонефрит, лепра, сифилис, лаймская болезнь); паразитарных инфекциях (шистозоматоз, токсоплазмоз, малярия); системных болезнях соединительной ткани (СКВ, РА, УП, синдром Шегрена, системная склеродермия); при хронических заболеваниях печени, саркоидозе, опухолях и др. В небольших количествах криоглобулины обнаруживаются у здоровых людей, чаще в возрасте старше 60 лет.

Частое обнаружение патологии печени позволило предположить, что в развитии эссенциального криоглобулинемического васкулита играют роль гепатотропные вирусы. Частота выявления маркеров гепатита В варьирует от 0 до 74%, антител к ВГС у 30—98% больных криоглобулинемией II, реже III типа. По данным полимеразной цепной реакции, активная репликация ВГС выявляется в 71—86% случаев. Появились также сообщения об обнаружении у больных криоглобулинемией маркеров инфекции Т-лимфотропного вируса человека типа 1, а в отдельных случаях — вирусом Эпштейна—Барр, ВИЧ.

Патофизиологической основой заболевания служит васкулит мелких сосудов с криоглобулинемическими иммунными депозитами. Ведущими механизмами его развития являются:

- отложение криопреципитируемых иммунных комплексов в органах-мишенях;
- хроническая пролиферация лимфоцитов, связанная с образованием моноклональных и поликлональных РФ, иногда трансформирующаяся в злокачественную лимфому;
- хроническое инфицирование гепатотропными вирусами.

Клинические признаки и симптомы

Пальпируемая пурпура на нижних конечностях, реже в области живота и ягодиц является наиболее частым признаком заболевания.

Симметричные мигрирующие полиартралгии достаточно характерны. Иногда они сочетаются с утренней скованностью и вовлечением проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых и коленных суставов, реже голеностопных и локтевых суставов.

Периферическая нейропатия наблюдается у большинства больных. Проявляется парестезиями и онемением нижних конечностей и в некоторых случаях является первым признаком заболевания.

Синдром Шегрена возникает у 14—40% больных.

Поражение почек. Клинические признаки (гематурия, протеинурия, нефротический синдром и АГ) выявляются на поздних стадиях заболевания.

Поражение печени встречается с высокой частотой.

Синдром Рейно иногда служит ранним проявлением заболевания и развивается у $1/3$ больных.

Другие симптомы. В некоторых случаях течение заболевания осложняется абдоминальными болями, легочным кровотечением или развитием ИМ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Изменения в картине крови. Диагностическим признаком заболевания является увеличение концентрации криоглобулинов в сыворотке и высокие титры РФ класса IgM. Как правило, наблюдается гипокомplementемия (снижение концентрации компонентов комплемента C_{1q} , C_4 , C_2 и C_{H50} при нормальной концентрации C_3 отражает холодовую активацию комплемента). Более чем у 50% больных обнаруживается АНФ. Часто у больных криоглобулинемическим вас-

кулитом в сыворотке обнаруживают маркеры вирусного гепатита С, реже гепатита В.

Дифференциальный диагноз

Криоглобулинемию обычно дифференцируют от первичной и вторичной (развивающейся на фоне опухолей, острого или хронического воспаления, аутоиммунных заболеваний) **криофибриногенемии**, связанной с наличием в плазме крови преципитирующегося на холоде фибриногена. Криофибриногенемия также часто встречается у больных с IgA нефропатией. Кроме того, следует исключать геморрагический васкулит, заболевания крови (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, коагулопатии, лейкозы), системные заболевания соединительной ткани и др.

Лечение

Основной метод лечения — терапия **ГКС** и **противовирусными ЛС** (особенно для поддержания ремиссии). Низкие дозы обычно эффективны при кожной пурпуре, артрите и слабости. Высокие дозы ГКС в сочетании с **цитостатиками** используют для лечения более тяжелых проявлений заболевания — поражения почек, периферической нейропатии, серозита. У некоторых больных особенно эффективна пульс-терапия ГКС. Лечение имеет некоторые особенности, связанные с носительством ВГС.

Умеренно тяжелое течение

Индукционная терапия:

■ Интерферон-α в/м по 3 млн ЕД
3 р/нед, 6 мес

+

■ Преднизолон внутрь 1—2 мг/кг/сут
в 2—3 приема (после еды),
2—4 нед (до получения клинического эффекта).

Через 2—4 нед (или после достижения эффекта) дозу преднизолона уменьшают по 5 мг в 2 нед до достиже-

ния дозы 20 мг/сут; затем следует снижать дозу на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут; после этого снижать дозу по 1/сут каждые 4 нед.

Поддерживающая терапия:

■ Интерферон-α в/м по 3 млн ЕД
3 р/нед, 6—12 мес

+

■ Преднизолон внутрь менее 7,5 мг/сут,
6—12 мес.

Тяжелое течение

Индукционная терапия:

■ Циклофосфамид в/в 0,5—1 мг/кг
1 раз в 3 нед, 6 мес

+

■ Преднизолон в/в 0,5—1,0 мг/кг
1 р/сут, 3 сут.

Затем:

■ Преднизолон внутрь 0,5—1,0 мг/кг
1 р/сут, 6 мес.

Через 2—4 нед (или после достижения эффекта) дозу преднизолона уменьшают по 5 мг в 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем следует снижать дозу на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут; после этого снижать дозу по 1 мг/сут каждые 4 нед.

Поддерживающая терапия:

■ Интерферон-α в/м по 3 млн ЕД
3 р/нед, 6—12 мес

+

■ Рибавирин внутрь по 500 мг 4 р/сут,
6—12 мес.

Потенциально смертельное течение

Индукционная терапия:

■ Циклофосфамид внутрь 2 мг/кг/сут
в 2 приема, 6 мес

+

■ Преднизолон в/в 500—1000 мг, 3 сут.

Затем:

■ Преднизолон внутрь 1 мг/кг
в 2 приема, 6 мес.

Фармакотерапию сочетают с проведением плазмафереза (по 3 л плазмы 3 р/нед в течение 2—3 нед).

Поддерживающая терапия:

■ Интерферон-α в/м по 3 млн ЕД
3 р/нед, 6—12 мес

+

Рибавирин внутрь по 500 мг 4 р/сут, 6—12 мес.

Поскольку основным симптомом этого заболевания является ортостатическая пурпура, усиливающаяся на холоде, больные должны избегать переохлаждения и длительного пребывания в одной позе.

Имеются данные о высокой эффективности специальной диеты с низким содержанием белка при кожных проявлениях, нефропатии и неспецифических симптомах.

Терапия **НПВС** позволяет контролировать выраженность суставных симптомов. Однако, учитывая, что у больных криоглобулинемическим васкулитом часто наблюдается хроническое прогрессирующее поражение печени, а НПВС при-суща гепатотоксичность, они должны применяться с осторожностью.

ЛС выбора:

Диклофенак внутрь по 25—50 мг 2—3 р/сут, не более 4—6 нед **или**
Ибупрофен внутрь по 400 мг 4 р/сут, не более 4—6 нед **или**
Индометацин внутрь по 25—50 мг 4 р/сут, не более 4—6 нед.

При непереносимости или противопоказаниях к назначению неселективных ингибиторов циклооксигеназы можно применять **альтернативные ЛС**:

Лорноксикам внутрь по 8 мг 2 р/сут (в первые сутки возможно применение по 16 мг 2 р/сут), не более 4—6 нед;
Мелоксикам внутрь по 7,5 мг 2 р/сут, не более 4—6 нед;
Целекоксиб внутрь 100—200 мг 1 р/сут, не более 4—6 нед.

Оценка эффективности лечения

См. «Системные васкулиты».

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. «Системные васкулиты».

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Системные васкулиты».

Прогноз

Определяется прогнозом фоновых заболеваний. Самой частой причиной смерти являются поражение почек и печени, болезни сердечно-сосудистой системы и лимфопролиферативные заболевания.

Литература

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999.
2. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteriitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1129—32.
3. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S., et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38: 434—9.
4. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A., et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides *Arthr. Rheum.* 1997; 40: 371—80.
5. Gross W.L. New concept in treatment protocols for severe systemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1999; 11: 41—46.
6. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteriitis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1122—8.
7. Jane D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000; 39: 585—95.
8. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposed of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187—92.

9. Lamprecht P., Gause A., Gross W.L. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2507—16.
10. Levitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegeners's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101—7.
11. Lightfoot R.W. Jr., Michel B.A., Blo D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarthritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1088—93.
12. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) insystemic necrotising vasculitis. *Q. J. Med.* 1994; 87: 671—8.
13. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1094—100.
14. Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114—3.
15. Rose B.D., Appel G.B., Kaplan A.A., Hoffman G.S. Treatment of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *UpToDate* 2002; 10: 1.
16. Savage C.O., Harper L., Ady D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553—8.

Глава 36. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота

Аспирин Кардио 598

Ацетилсалициловая

кислота/магния гидроксид

Кардиомагнил 680

Антикоагулянты

Аценокумарол 606

Варфарин

Варфарин Никомед 617

Гепарины

Далтепарин натрий 636

Надропарин кальций 718

Гепарин натрий 626

Гепарин

нефракционированный

Эноксапарин натрий 839

Клексан 682

Фибринолитики

Алтеплаза

Стрептокиназа

Урокиназа**

ЛС, улучшающие реологические свойства крови

Декстран

Общие принципы профилактики и лечения 566

Профилактика ТГВ у хирургических больных 566

Профилактика ТГВ у терапевтических больных 568

Лечение ТГВ и ТЭЛА 569

Эпидемиология

Около 50% больных с проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) переносят бессимптомную тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а у 80% больных с ТЭЛА обнаруживают бессимптомный ТГВ. По данным Европейского совета по профилактике венозных тромбозов, частота возникновения ТГВ составляет 160 на 100 000 населения в год, в смертельной ТЭЛА — 60 на 100 000 населения в год.

Оценка распространенности ТГВ затруднена в связи со скудностью специфических симптомов, ограниченностью методов диагностики и возможностью бессимптомного течения заболевания (вплоть до развития ТЭЛА со смертельным исходом).

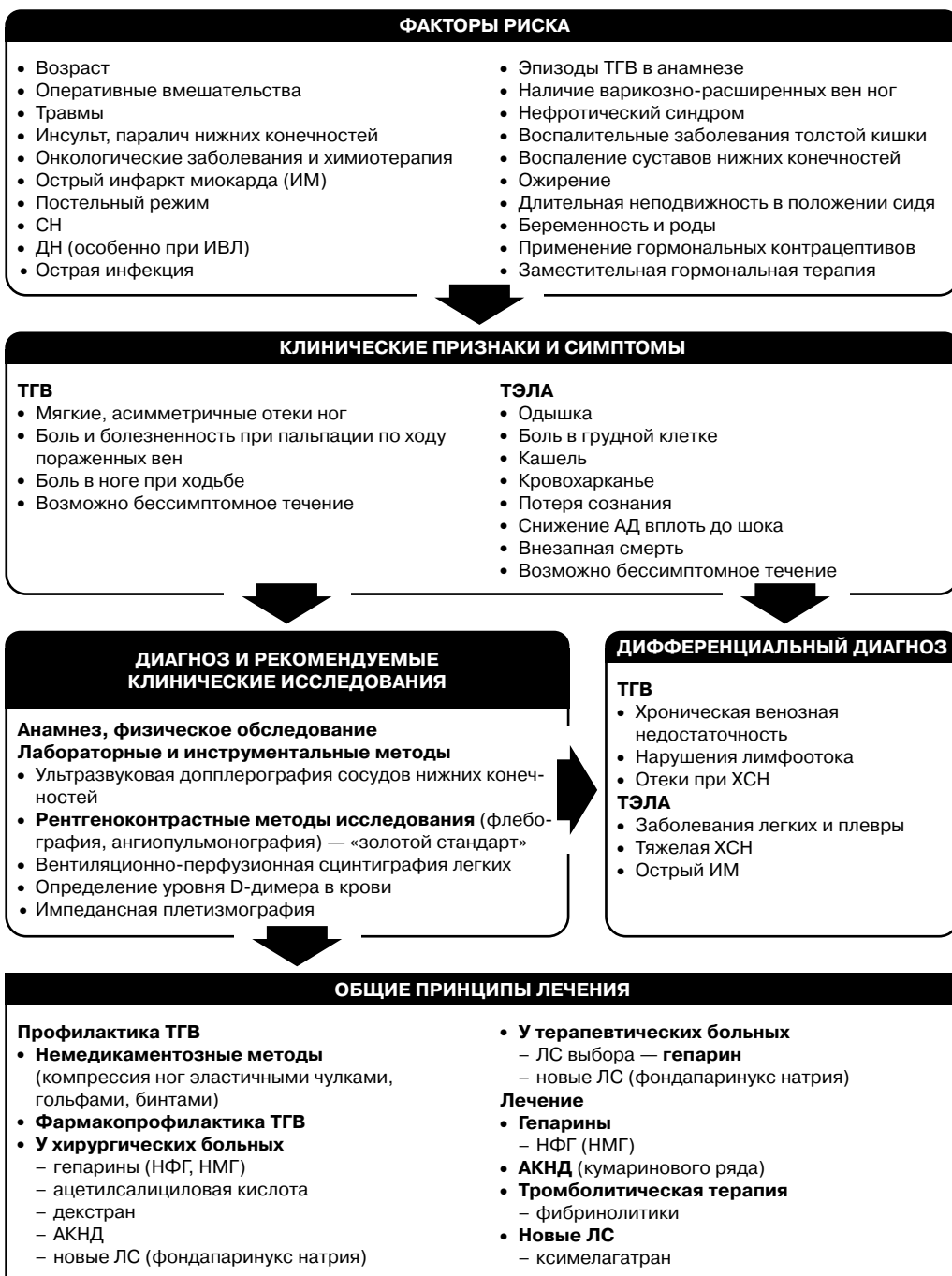
По данным, приведенным в руководстве «Флебология», в 1999 г. в России были зарегистрированы 240 000 случаев ТГВ и 100 000 случаев ТЭЛА. С учетом того, что четыре из пяти случаев ТГВ протекают бессимптомно, истинное число ТГВ, вероятно, составляет не менее 1 млн случаев в год.

Классификация

ТГВ подразделяют на **проксимальный**, или тромбоз вен, расположенных выше подколенной ямки (потенциально эмбологенный), и **дистальный**, или тромбоз вен, расположенных ниже подколенной ямки (реже осложняется развитием ТЭЛА).

Наиболее частым осложнением ТГВ является **ТЭЛА**.

Клинически ТЭЛА характеризуют как **тяжелую** при наличии артериальной гипотонии и/или шока. Остальные случаи относят к **нетяжелой** ТЭЛА, среди которых выделяют также ТЭЛА **средней тяжести** (при наличии ультразвуковых признаков снижения сократительной способности правого желудочка).

СХЕМА ПОЭТАПНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**тромбоз глубоких вен
и тромбоэмболия легочной артерии**

Этиология и патогенез

Клинические ФР развития ТГВ.

- Возраст. Имеется экспоненциальная зависимость между возрастом и частотой развития ТГВ. Риск развития ТГВ возрастает в среднем в 1,9 раза каждые последующие 10 лет жизни. Риск смерти от ТГВ и ТЭЛА у лиц старше 75 лет в 1,3—2,0 раза выше, чем у больных 65-летнего возраста.
- Оперативные вмешательства (крупные операции, особенно на органах брюшной полости, полости таза, нижних конечностях; наиболее опасны ортопедические операции).
- Травмы (особенно повреждение спинного мозга, переломы костей таза, бедра или голени).
- Инсульт, паралич нижних конечностей.
- Онкологические заболевания и химиотерапия.
- Острый инфаркт миокарда.
- Необходимость соблюдать постельный режим.
- Острая и тяжелая хроническая сердечная недостаточность.
- Тяжелые заболевания легких с острой или хронической дыхательной недостаточностью (особенно при необходимости искусственной вентиляции легких).
- Острая инфекция.
- Эпизоды ТГВ в анамнезе.
- Наличие варикозно расширенных вен нижних конечностей.
- Нефротический синдром.
- Воспалительные заболевания толстой кишки.
- Воспаление суставов нижних конечностей.
- Ожирение.
- Длительная неподвижность в положении сидя.
- Беременность и роды.
- Применение гормональных контрацептивов. Риск развития ТГВ на фоне приема гормональных контрацептивов возрастает в 5 раз. Достоверных доказательств преимуществ гормональных контрацептивов 3-го поколения перед препаратами 2-го поколения нет. Одна-

ко имеются данные, что риск развития ТГВ особенно высок в первый год приема этих ЛС.

- Заместительная гормональная терапия. Комбинированное применение эстрогенов (как правило в дозе, составляющей $\frac{1}{2}$ от дозы, используемой в контрацепции) и синтетического прогестерона увеличивает риск развития ТГВ в среднем в 2—4 раза. У женщин, страдающих ишемической болезнью сердца и получающих заместительную гормональную терапию, частота развития ТГВ (особенно в первые 2 года) оказывается в 2,7 раза выше, чем у тех, кто не получает эту терапию.

Влияние клинических ФР усиливают врожденные или приобретенные тромбофилии, включая:

- дефицит компонентов противосвертывающей системы: антитромбина III, белков C, S или кофактора гепарина II. Гомозиготный дефицит белка C несовместим с жизнью, а распространенность всех наследственных дефицитов естественных антикоагулянтов в популяции составляет около 1%. Врожденные дефициты компонентов противосвертывающей системы наследуются по аутосомно-доминантному типу и встречаются у 5—10% больных с ТГВ;
- лейденскую мутацию фактора V. Механизм противосвертывающего действия активированного белка C связан с расщеплением факторов Va и VIIIa свертывания крови. Лейденская мутация фактора V представляет собой точечную мутацию гена, кодирующего фактор V свертывания крови. Это приводит к тому, что активированная форма фактора V (Va) становится устойчивой к расщепляющему действию белка C. В результате развивается относительная гиперкоагуляция. Как оказалось, лейденская мутация фактора V довольно часто встречается у представителей европеоидной расы (до 5%), а у больных с первым эпизодом ТГВ частота ее выявления значительно выше (почти 11—21%). У пред-

- ставителей негроидной расы и азиатов лейденская мутация фактора V встречается редко;
- мутацию протромбина G20210A;
 - повышенное содержание фактора VIII;
 - гипергомоцистеинемию;
 - антифосфолипидный синдром. Показано, что у больных системной красной волчанкой и наличием волчаночного антикоагулянта риск развития ТГВ повышается в 6 раз (по сравнению с лицами, у которых волчаночный антикоагулянт отсутствует);
 - дисфибриногеномию;
 - снижение уровней плазминогена или активаторов плазминогена;
 - иммунную тромбоцитопению, вызванную гепарином;
 - миелопролиферативные заболевания (полицитемия, первичный тромбоцитоз).

При наличии у больного нескольких ФР вероятность развития ТГВ увеличивается.

ТГВ может осложниться развитием **ТЭЛА**, которая сопровождается:

- увеличением давления в ЛА с повышением нагрузки на правые отделы сердца; при этом развиваются тахикардия, артериальная гипотония, дисфункция правого желудочка и нарушение геометрии левого желудочка сердца;
- снижением коронарного кровотока;
- снижением оксигенации крови и эластической тяги легких, развитием ателектазов, бронхоспазма и пневмонии.

При тяжелой ТЭЛА смертность очень высокая.

Клинические признаки и симптомы

ТГВ может протекать бессимптомно (и выявляться только с помощью инструментальных методов обследования или после развития ТЭЛА) или сопровождаться рядом клинических признаков, большинство из которых неспецифичны и включают:

- мягкие, асимметричные отеки нижних конечностей;

- боль и болезненность при пальпации по ходу пораженных вен;
 - боль в нижней конечности при ходьбе.
- Для **ТЭЛА** характерны:
- одышка;
 - боль в грудной клетке (может быть сходна с болью при плеврите или стенокардии);
 - кашель;
 - кровохарканье;
 - потеря сознания;
 - снижение АД вплоть до шока;
 - внезапная смерть.

Клиническая картина ТЭЛА часто неспецифична. Кроме того, она может протекать бессимптомно.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для выявления большинства ФР развития ТГВ и ТЭЛА достаточно данных анамнеза и физического обследования. Подозрение на тромбофилию возникает при возникновении повторных беспричинных ТГВ у лиц моложе 40 лет, особенно при наличии в семейном анамнезе ТГВ и ТЭЛА. Для ее подтверждения требуется проведение специального исследования системы гемостаза и генетического обследования, которое, как правило, доступно только в специализированных медицинских учреждениях.

Стандартные методы обследования (ЭКГ, рентгенография грудной клетки, эхокардиография) при ТГВ и ТЭЛА мало специфичны. Поэтому особое значение придается дополнительным методам обследования.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики ТГВ и ТЭЛА.

- **Ультразвуковая доплерография** сосудов нижних конечностей — наиболее доступный метод диагностики ТГВ. Обладает средней чувствительностью, особенно при дистальном ТГВ и в отсутствие клинических проявлений (30—50%). Специфичность метода высокая (97%).
- **Рентгеноконтрастные методы исследования** (флебография, ангиопульмо-

нография) — «золотой стандарт» в диагностике ТГВ и ТЭЛА. Однако эти методы являются инвазивными и требуют специального оборудования.

- **Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких** — достаточно информативный неинвазивный метод диагностики ТЭЛА. Вероятность наличия ТЭЛА при положительном результате или ее отсутствия при отрицательном результате исследования достигает 90%. Этого обычно достаточно для того, чтобы начать анти тромботическое лечение или отказаться от него. При получении менее определенных данных показано проведение дополнительных исследований.
- **Определение уровня D-димера в крови.** D-димер — лабораторный маркер фибринообразования. В диагностике ТГВ он обладает высокой чувствительностью (более 99%) и средней специфичностью (54%). Последняя существенно ниже у лиц старческого возраста и при ТГВ, развившемся во время пребывания больного в стационаре. Нормальный уровень D-димера позволяет отвергнуть наличие ТГВ, однако его повышение характерно для ряда заболеваний, сопровождающихся усилением фибринообразования (злокачественные новообразования, воспаление и т.д.) и поэтому малоинформативно.
- **Импедансная плетизмография** — еще один метод диагностики ТГВ, чувствительность и специфичность которого достигают 95%. Его применяют при невозможности выполнения ультразвуковой доплерографии.

Диагноз ТГВ и/или ТЭЛА устанавливают на основании совокупности признаков, часто только с той или иной долей вероятности.

Дифференциальный диагноз

ТГВ следует дифференцировать от:

- хронической венозной недостаточности;

- нарушения лимфооттока;
- отеков, возникающих при хронической СН.

Симптомы, похожие на клинические проявления ТЭЛА, появляются при многих заболеваниях. Наиболее часто ТЭЛА приходится дифференцировать от:

- заболеваний легких и плевры;
- тяжелой хронической СН;
- острого ИМ.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать весь комплекс клинических и инструментальных данных, а также ответную реакцию на лечение.

Общие принципы профилактики и лечения

Своевременно начатая **профилактика** имеет решающее значение для предотвращения ТГВ и его осложнений. Для выявления больных, нуждающихся в профилактике, особое внимание следует обращать на наличие у них ФР.

После развития ТГВ и/или ТЭЛА терапия антикоагулянтами должна быть начата немедленно.

Профилактика ТГВ у хирургических больных

В настоящее время доказана целесообразность профилактики ТГВ у больных, подвергаемых хирургическому вмешательству. Для определения показаний к применению профилактических мероприятий больных разделяют на группы риска (**табл. 36.1**).

Немедикаментозные методы профилактики ТГВ

Для профилактики ТГВ применяют механические средства, обеспечивающие дозированную компрессию нижних конечностей (эластичные чулки, гольфы, бинты). Их значение особенно возрастает при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Таблица 36.1. Риск развития тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в отсутствие профилактики (по материалам 6-й Согласительной конференции по антитромботическому лечению Американской коллегии торакальных хирургов, 2001)

Степень риска	ТГВ голени, %	Проксимальный ТГВ, %	ТЭЛА, %	Смертельная ТЭЛА, %
Низкий риск Небольшая операция у больных моложе 40 лет в отсутствие дополнительных ФР	2	0,4	0,2	0,002
Умеренный риск Небольшая операция у больных, имеющих дополнительные ФР; небольшая операция у больных в возрасте 40—60 лет в отсутствие дополнительных ФР; большая операция у больных моложе 40 лет в отсутствие дополнительных ФР	10—20	2—4	1—2	0,1—0,4
Высокий риск Небольшая операция у больных старше 60 лет или имеющих дополнительные ФР; большая операция у больных старше 40 лет или имеющих дополнительные ФР	20—40	4—8	2—4	0,4—1,0
Наивысший риск Большая операция у больных старше 40 лет с предшествующей ТЭЛА, наличием рака или тромбофилии; артропластика тазобедренного или коленного суставов; операция по поводу перелома бедренной кости; крупная травма; повреждение спинного мозга	40—50	10—20	4—10	0,2—5

Фармакопрофилактика ТГВ

Гепарины

Применение нефракционированного гепарина в низких дозах снижает риск развития послеоперационного ТГВ примерно на $\frac{2}{3}$, а риск развития ТЭЛА — в 2 раза (не смертельной — на 4011%, смертельной — на 6411%).

Умеренный и высокий риск развития ТГВ:

Нефракционированный гепарин п/к 5000 ЕД за 2 ч до операции, затем 2—3 р/сут.

Наивысший риск развития ТГВ:

Нефракционированный гепарин п/к 3500 ЕД 3 р/сут.

В последующем дозу ЛС корректируют в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени

(АЧТВ). Цель фармакотерапии заключается в поддержании АЧТВ между инъекциями на уровне, не менее чем в 1,5 раза превышающем нормальный для лаборатории данного лечебного учреждения.

Низкомолекулярные гепарины также хорошо зарекомендовали себя при профилактике ТГВ и ТЭЛА.

Умеренный риск развития ТГВ:

Далтепарин натрий п/к 2500 анти-Ха МЕ за 2 ч до операции, затем в той же дозе 1 р/сут **или**

Надропарин кальций п/к 2850 анти-Ха МЕ (0,3 мл) за 2—4 ч до операции, затем 1 р/сут **или**

Эноксапарин натрий п/к 2000 анти-Ха МЕ (20 мг) за 2 ч до операции, затем 1 раз/сут.

Высокий и наивысший риск развития ТГВ:

Далтепарин натрий п/к 2500 анти-Ха МЕ за 2 ч до операции и через 12 ч после нее или 5000 анти-Ха МЕ за 12 ч до ортопедической операции, затем 5000 1 р/сут **или**

Надропарин кальций п/к по 38 анти-Ха МЕ за 12 ч до операции, через 12 ч после нее и в последующие 3 сут, затем 57 анти-Ха МЕ 1 р/сут **или**

Эноксапарин натрий п/к 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) за 2 ч до общехирургической, за 12 ч до ортопедической операции, затем та же доза 1 р/сут.

Обычно длительность профилактического применения антикоагулянтов составляет 7—14 сут, однако у больных из группы наиболее высокого риска (после протезирования тазобедренного сустава, онкологических операций) может потребоваться более длительная фармакотерапия (в течение не менее 1 мес).

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота не является ЛС выбора для профилактики ТГВ. Тем не менее метаанализ 80 исследований, в 53 из которых участвовали больные с хирургической патологией, показал, что применение аспирина в течение 2 нед после операции снижает частоту развития ТГВ с 34 до 25%.

Декстран

Это полимер глюкозы, уменьшающий вязкость крови и оказывающий некоторое антитромбоцитарное действие, может применяться лишь у ограниченного круга больных, так как для достижения желаемого эффекта требуется введение больших объемов препарата (до 5000 мл за 4—6 ч), что в большинстве случаев невозможно. Кроме того, терапия декстранами нередко сопровождается развитием аллергических реакций.

Антикоагулянты непрямого действия

АКНД обычно применяют в тех случаях, когда необходима длительная профилактика ТГВ:

Аценокумарол внутрь 2—4 мг/сут (начальная доза) **или**

Варфарин внутрь 2,5—5,0 мг/сут (начальная доза).

Средние поддерживающие дозы АКНД подбирают с учетом международного нормализованного отношения, значение которого должно составлять от 2,0 до 3,0.

Однако у данных ЛС имеется один значительный недостаток — они повышают риск развития тяжелых кровотечений во время и после операции (от 2 до 7% со смертностью от 0,08 до 0,1%), что ограничивает возможности их применения.

Новые ЛС

Результаты ряда исследований показали, что эффективность синтетического пентасахарид фондапаринукса натрия* для профилактики ТГВ после операций по замене тазобедренного и коленного суставов превосходит эффективность эноксапарина. Фондапаринукс натрия может применяться для длительной профилактики.

Профилактика ТГВ у терапевтических больных

В отличие от хирургии, в которой разработаны критерии определения степени риска развития ТГВ и доказана эффективность профилактики данного заболевания гепарином, в терапевтической практике этот вопрос изучен недостаточно.

В настоящее время профилактику ТГВ и ТЭЛА рекомендуют проводить по крайней мере при ишемическом инсульте и у госпитализированных больных, имеющих ФР развития данных осложнений (злокачественное новообразование, постельный режим, ИМ, тяжелая СН или ДН).

Гепарин

Являясь ЛС выбора, гепарин способен за 1—2 нед применения снизить риск развития ТГВ в 2 раза без существенного увеличения частоты возникновения кровотечений и тромбоцитопений. Существуют данные, что некоторые НМГ (далтепарин, эноксапарин) обеспечивают сохранение достигнутого профилактического эффекта в последующие 3 мес после курса лечения:

Далтепарин натрий п/к 5000
анти-Ха МЕ 1 раз/сут, 6—14 сут
или

Надропарин кальций п/к 2850
анти-Ха МЕ (0,3 мл) 1 раз/сут,
6—14 сут **или**

Нефракционированный гепарин п/к
по 5000 ЕД 2—3 раза/сут,
6—14 сут **или**

Эноксапарин натрий п/к 4000
анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут,
6—14 сут.

Новые ЛС

У терапевтических больных, находящихся на постельном режиме не менее 4 сут, положительный результат получен при использовании фондапаринукса натрия*.

Лечение ТГВ и ТЭЛА

Основой патогенетической фармакотерапии ТГВ, способной уменьшить его последствия и предотвратить дальнейшее прогрессирование и развитие осложнений (ТЭЛА), является антитромботическая терапия. Вмешательства, которые могут потребоваться для устранения отдельных симптомов, а также хирургические методы лечения в данной главе не рассматриваются.

Антитромботическая терапия

Гепарины

Применение **НФГ** в течение 10—14 сут с последующей 3-месячной терапией АКНД у больных с ТГВ и ТЭЛА стало обычным в клинической практике в США. В Западно-Европейских странах длительность терапии **НФГ** короче и составляет 4—5 сут. В России с учетом времени, необходимого для подбора адекватной дозы АКНД, предлагают вводить гепарин не менее 7 сут:

Нефракционированный гепарин в/в
болюсом 80 ЕД/кг, затем в/в инфу-
зионно 18 ЕД/кг/ч (не менее
1250 ЕД/ч), с последующим
подбором дозы в зависимости
от АЧТВ, 5—7 сут.

Дозу **НФГ** подбирают таким образом, чтобы АЧТВ в 1,5—2,5 раза превышало нормальное для лаборатории данного лечебного учреждения. В период подбора дозы АЧТВ определяют каждые 6 ч; при устойчивых терапевтических значениях показателя — 1 р/сут. Потребность в гепарине выше в первые несколько суток после возникновения ТГВ и/или ТЭЛА.

При невозможности обеспечить постоянную внутривенную инфузию **НФГ** показано его подкожное введение:

Нефракционированный гепарин
в/в болюсом 3000—5000 ЕД,
затем п/к 250 ЕД/кг, в последу-
ющем 2 р/сут с коррекцией
дозы в зависимости от АЧТВ,
5—7 сут.

Дозу **НФГ** подбирают следующим образом:

Нефракционированный гепарин в/в
болюсом 80 ЕД/кг, затем в/в
инфузионно 18 ЕД/кг/ч (не менее
1250 ЕД/ч), с последующим подбо-
ром дозы в зависимости от АЧТВ,
5—7 сут.

Вместо **НФГ** можно применять **НМГ**, однако при лечении **тяжелой ТЭЛА** предпочтение следует отдать **НФГ** (эффективность **НМГ** не изучена):

Далтепарин натрий под кожу живота
200 анти-Ха МЕ/кг (максимально
18000 анти-Ха МЕ) 1 р/сут
(при повышенном риске кровоте-
чений по 100 анти-Ха МЕ/кг
2 р/сут), 5—7 сут **или**

Надропарин кальций под кожу живота
по 86 анти-Ха МЕ/кг 2 р/сут
или 171 анти-Ха МЕ/кг (максималь-
но 17100 анти-Ха МЕ) 1 р/сут,
5—7 сут **или**

Эноксапарин натрий под кожу живота
150 анти-Ха МЕ/кг (1,5 мг/кг;
максимально 180 мг) 1 р/сут
или по 100 анти-Ха МЕ/кг (1 мг/кг)
2 р/сут, 5—7 сут.

Те же дозы **НФГ** и **НМГ** назначают для длительной вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА, если АКНД применять нежелательно (например, при беременности).

Антикоагулянтная терапия

АКНД широко применяются при лечении ТГВ и ТЭЛА. Как правило, их назначают после стабилизации процесса с помощью НФГ или НМГ. АКНД назначают одновременно с началом гепаринотерапии или в ближайшие дни, дозу подбирают по уровню МНО, целевые значения которого составляют 2,0—3,0. Предпочтение отдают АКНД кумаринового ряда (варфарин, синкумар) из-за лучших фармакокинетических свойств и более предсказуемого антикоагулянтного эффекта:

*Аценокумарол внутрь 2—4 мг/сут (начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО **или***

Варфарин внутрь 2,5—5,0 мг/сут (начальная доза); поддерживающую дозу подбирают индивидуально под контролем МНО.

Гепарин можно отменять не ранее чем через 4 сут после начала приема АКНД, и только при сохранении терапевтических значений МНО в течение двух последовательных дней.

Длительность применения АКНД зависит от обстоятельств развития ТГВ и ТЭЛА:

- при первом эпизоде проксимального ТГВ и/или ТЭЛА и наличии обратимых ФР — не менее 3 мес;
- при первом эпизоде идиопатического проксимального ТГВ и/или ТЭЛА — не менее 6 мес;
- при рецидивирующем идиопатическом проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА или сохраняющихся ФР (например, злокачественное новообразование) или некоторых тромбофилиях (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина III) — от 12 мес до пожизненного;
- при изолированном ТГВ голени, сопровождающийся клиническими проявлениями, — 6—12 нед.

Тромболитическая терапия

В настоящее время нет очевидных доказательств преимуществ тромболитической терапии перед терапией гепарином

при лечении ТГВ. Считается, что она показана больным с ТГВ длительностью не более 7 сут, проксимальном ТГВ и угрозе развития гангрены нижней конечности. Лечение проводят в течение 48—72 ч под контролем флебографии. При достижении лизиса тромба тромболитическую терапию следует продолжать еще 24—48 ч. В отсутствие лизиса тромба после 2—3 сут лечение следует прекратить.

Факторы, влияющие на тромболизис:

- длительность существования тромба;
- его локализация;
- степень венозной окклюзии.

Однако более частые кровотечения, тромбоэмболии из глубоких вен нижних конечностей и предсердий, отсутствие отчетливого влияния на частоту возникновения посттромбофлебитического синдрома и смертность, связанную с ТЭЛА, не способствуют широкому применению тромболитических ЛС при ТГВ.

Тромболитические ЛС **показаны** при **тяжелой ТЭЛА** с артериальной гипотонией, шоком, рефрактерной гипоксемией или правожелудочковой недостаточностью. Исследования эффективности различных ЛС, проведенные за последние 25—30 лет, показали, что тромболитическая терапия ускоряет процесс восстановления проходимости окклюзированной ЛА, уменьшения выраженности ЛГ и посленагрузки на правый желудочек по сравнению с эффектом введения гепарина. Однако убедительных доказательств того, что быстрое улучшение гемодинамических показателей улучшает клинические исходы при тяжелой ТЭЛА, нет. Остается неясным, оправдан ли при этом более высокий риск развития геморрагических осложнений.

Период эффективного применения **тромболитических ЛС** при ТЭЛА составляет 14 сут после появления ее симптомов.

При ТЭЛА:

*Алтеплаза в/в инфузионно 100 мг в течение 2 ч **или***

*Стрептокиназа в/в инфузионно 250 000 ЕД в течение 30 мин, затем со скоростью 100 000 ЕД/ч в течение 24 ч **или***

Урокиназа в/в инфузионно
4400 МЕ/кг за 10 мин, затем
со скоростью 4400 МЕ/кг/ч
в течение 12–24 ч.

При ТГВ:

Стрептокиназа в/в инфузионно
250 000 ЕД в течение 30 мин, затем
со скоростью 100 000 ЕД/ч в течение
48–72 ч или

Урокиназа в/в инфузионно 4400 МЕ/кг
за 10 мин, затем со скоростью
4400 МЕ/кг/ч в течение 48–72 ч.

Стрептокиназу и урокиназу применяют в качестве монотерапии. Введение альтеплазы можно сочетать с применением гепарина (но не обязательно). Гепарин можно назначить (или возобновить введение) после окончания тромболизиса, когда протромбиновое время или АЧТВ станут меньше, чем удвоенное нормальное значение.

Новые ЛС

При 6-месячном лечении ТГВ и ТЭЛА эффективность принимаемого внутрь синтетического прямого ингибитора активного центра тромбина, ксимелагатрана¹, в отличие от варфарина не требующая специального лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы, оказалась эквивалентной эффективности терапии эноксапарином с последующим применением варфарина.

Оценка эффективности лечения

Для достижения положительного эффекта при профилактике и лечении ТГВ и ТЭЛА с помощью антикоагулянтов важен правильный отбор больных и применение у них ЛС, эффективность которых доказана в крупных клинических испытаниях.

Эффективность тромболитической терапии оценивают по изменению размеров тромба и улучшению функциональных показателей; лабораторный контроль фи-

бринолитической активности крови считают нецелесообразным.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании антитромботических ЛС могут возникать характерные для них побочные эффекты.

■ См. гл. 14. «Средства, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов».

До начала лечения необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний для каждого из ЛС и оценить риск возникновения кровотечений.

Ошибки и необоснованные назначения

Основные ошибки в профилактике и лечении ТГВ и ТЭЛА:

- отказ от профилактической фармакотерапии при наличии ФР;
- применение для профилактики и лечения ацетилсалициловой кислоты, а не антикоагулянтов;
- бесконтрольное введение НФГ;
- отказ от применения или недостаточно длительное применение АКНД после гепаринотерапии;
- недостаточная доза или бесконтрольное применение АКНД после эпизода ТГВ и/или ТЭЛА;
- несоблюдение правил перехода с введения гепарина на прием АКНД.

Прогноз

В отсутствие адекватного лечения проксимальный ТГВ часто рецидивирует, распространяется в проксимальном направлении и осложняется развитием ТЭЛА. В случае применения АКНД риск возникновения повторных эпизодов ТГВ снижается более чем на 90%. При неблагоприятном течении ТГВ может вызвать гангрену конечности, распространиться на вены таза и нижнюю

¹ Данного ЛС на российском рынке еще нет, но, вероятно, оно скоро появится. (Примеч. ред.)

полую вену. Отдаленным последствием ТГВ является посттромбофлебитический синдром.

В отсутствие лечения смертность при ТЭЛА может достигать 25—30%, в случае назначения антикоагулянтов она снижается до 8%. Тяжелой ТЭЛА могут предшествовать менее выраженные эпизоды. Риск возникновения повторной ТЭЛА наиболее высок в первые 4—6 нед. Отдаленный прогноз во многом зависит от причины развития ТГВ, возникших осложнений и сохранения ФР. ТЭЛА способна привести к смерти от шока и выраженной ДН. Отдаленным последствием ТЭЛА являются хроническая ЛГ и ДН.

Литература

1. Флебология. Под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001.
2. Consensus statement. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. (Guidelines According to Scientific Evidence). Intern. Angiol. 1997; 16: 3—28.
3. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest. 2001; 119 (Suppl): 132—165.
4. Grady D., Wenger N.K., Herrington D., et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin replacement Study. Ann. Intern. Med. 2000; 132(9): 689—96.
5. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based cohort study. Arch. Intern. Med. 1999; 159 (5): 445—53.
6. Hyers T., Agnelli G., Hull R.D., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest. 2001; 119 (Suppl): 176—193.
7. Kemmeren J.M., Algra A. and Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis BMJ 2001; 323(7305): 131—4.
8. Lensing A.W.A., Prandoni P., et al. Deep vein thrombosis. Lancet 1999; 353: 479—85.
9. Rosendaal F. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb. Haemost. 1999; 82(2): 610—19.
10. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart. J. 2000; 21: 1301—36.

Глава 37. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей

Указатель описаний ЛС

Антиагреганты

Пентоксифиллин

Антитромботические и противосвертывающие средства

Гепарин натрий 626

НПВС

Диклофенак

Кетопрофен

Нимесулид

Апонил 597

Регенеранты и репаранты

Депротеинизированный гемодериват из сыворотки телячьей крови

Актовегин 587

Флеботонизирующие средства

Диосмин микронизированный

Диосмин/гесперидин

Детралекс 637

Рутозид

Троксерутин

Гинкго билоба/гептаминол

гидрохлорид /троксерутин

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей — синдром, характеризующийся нарушением оттока крови из венозного бассейна нижних конечностей.

Эпидемиология

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ХВН) является самым распространенным заболеванием периферических сосудов. По данным различных эпидемиологических исследований, ею страдает от 35 до 60% людей трудоспособного возраста, преимущественно женщины. Более того, симптомы заболевания выявляются уже у каждого десятого школьника 12—13 лет. В России различными формами варикозной болезни страдают более 30 млн. человек, у 15% из которых имеются трофические расстройства.

Классификация

В международной флебологической практике используют классификацию СЕАР, включающую клинический, этиологический, анатомический и патофизиологический разделы.

Клиническая часть классификации учитывает основные, наиболее часто встречающиеся признаки заболевания. Всего выделяют 7 клинических классов ХВН:

- **класс 0:** видимые симптомы болезни вен при осмотре и пальпации отсутствуют;
- **класс 1:** телеангиэктазии и венозная сеть;
- **класс 2:** варикозно-расширенные вены;
- **класс 3:** отечность нижних конечностей без изменений кожи;
- **класс 4:** связанные с венозной недостаточностью трофические расстройства (пигментация кожи, экзема, липодерматосклероз);
- **класс 5:** кожные изменения, указанные выше + зажившая язва;
- **класс 6:** кожные изменения, указанные выше + активная язва.

Каждый класс может также быть разделен на 2 группы. К первой (группа «А») относят случаи отсутствия субъективной симптоматики. Если пациент предъяв-

ляет жалобы на боли, тяжесть в ногах, утомляемость икроножных мышц, его относят ко второй (симптомной — «S») группе.

Каждый последующий класс ХВН может включать все или некоторые признаки, характерные для предыдущих классов.

Этиология

В основе синдрома ХВН лежат 3 заболевания.

Варикозная болезнь. Эта патология характеризуется преимущественным поражением поверхностных вен, которые становятся извитыми, на них образуются узлы. Причины заболевания неизвестны. Предполагается, что важную роль играет врожденная слабость венозной стенки (например, вследствие снижения синтеза коллагена III типа), гормональные влияния (баланс эстрогенов и гестагенов), значительная гидростатическая нагрузка на венозную систему у лиц, работа которых связана с длительным стоянием или регулярным подъемом тяжестей. У каждого пациента можно выявить один или несколько из возможных причинных факторов варикозной болезни.

Посттромбофлебитическая болезнь. Это состояние развивается после тромбоза глубоких вен (ТГВ). Процесс организации и реканализации тромба приводит к разрушению венозных клапанов или окклюзии глубокой вены. Варикозное изменение поверхностных вен носит вторичный характер и появляется лишь спустя несколько лет. Наиболее тяжелые варианты ХВН встречаются именно при посттромбофлебитической болезни.

Врожденные пороки развития венозной системы нижних конечностей (редко). Варикозное расширение поверхностных вен в этих случаях появляется уже в первые недели и месяцы жизни ребенка. Очень часто изменения вен сочетаются с обширными розово-коричневыми пигментными пятнами на нижней конечности.

Патогенез

В основе ХВН лежат:

- патология механизмов, обеспечивающих венозный отток в ортостазе;
- уменьшение пропускной способности венозного русла;
- сердечная недостаточность.

Последний механизм играет свою заметную роль у пациентов пожилого и старческого возраста, а также при тяжелой сердечной патологии. В подавляющем большинстве случаев ХВН бывает вызвана первыми двумя факторами.

Вне зависимости от непосредственной причины в развитии ХВН различной этиологии участвуют общие механизмы. Начальным звеном патогенеза служит рефлюкс крови по глубоким или поверхностным венам. В результате происходит депонирование избыточных объемов крови, достигающее максимальных величин в голени (до 1,5 л к концу дня). Совокупность костных, мышечных, фасциальных и венозных структур этого сегмента конечности называют мышечно-венозным насосом голени. Его деятельность является основным фактором венозного возврата, а возникающее при венозном рефлюксе депонирование крови приводит к перегрузке насоса и снижению его эффективности. Развивается флебостаз, повышается сопротивление на венозном конце капиллярного русла. В результате увеличивается объем интерстициальной жидкости, что в свою очередь способствует перегрузке лимфатического русла. Формируется отек, в околососудистую клетчатку выходят белки плазмы и лейкоциты. Возникает хронический воспалительный процесс, который может усугубиться развитием инфекции после присоединения патогенной микрофлоры.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы ХВН можно разделить на объективные и субъективные. Объективные симптомы включают:

- **варикозное расширение поверхностных вен** кожи и верхнего этажа подкожной клетчатки (телеангиэктазии и ретикулярный варикоз), крупных притоков или стволов магистральных подкожных вен (типичный варикоз);
- **отек дистальных отделов конечности** (ранний признак декомпенсации заболевания);
- **трофические расстройства** (гиперпигментация кожи, склероз подкожной клетчатки и язвы). Типичное место локализации трофических изменений при ХВН — медиальная поверхность нижней трети голени. Трофические расстройства при венозной патологии имеют четкую стадийность течения: от пигментации кожи к липодерматосклерозу и венозной язве.

К субъективным симптомам ХВН относят:

- **боль, тяжесть в ногах, утомляемость икроножных мышц** пораженной конечности, обычно возникающие во второй половине дня, достигающие максимума к вечеру и полностью исчезающие после ночного отдыха;
- **ночные судороги в икроножных мышцах**, локальные **болевые ощущения в венозных узлах, парестезии** (реже).

Осложнения. Самыми частыми осложнениями ХВН являются **варикотромбофлебит (поверхностный тромбофлебит) и венозная трофическая язва**.

Для поверхностного тромбофлебита характерна боль в проекции воспаленной варикозной вены, спонтанная и, особенно, при пальпации, а также уплотнение вены и гиперемия кожи над веной.

Язвы развиваются на фоне предшествующих трофических расстройств кожи и подкожной клетчатки и представляют собой дефект кожи площадью от нескольких квадратных миллиметров до нескольких десятков квадратных сантиметров с умеренным болевым и экссудативным синдромом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ХВН устанавливают на основании данных **клинического обследования**

больного и результатов **инструментальных исследований**.

Фотоплетизмография

С помощью фотоплетизмографии определяют время возвратного кровенаполнения венозного русла после физической нагрузки. Это позволяет определить тонико-эластические свойства венозной стенки. Время возвратного кровенаполнения более 25 с является нормальным. Для варикозной болезни характерны значения данного показателя от 15 до 24 с. Время возвратного кровенаполнения менее 15 с свидетельствует о тяжелом поражении венозной системы, которое встречается при посттромбофлебитической болезни или в очень тяжелых случаях варикозной болезни.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ)

УЗДГ является методом скрининговой диагностики ХВН. С ее помощью можно обнаружить обратный ток крови в поверхностных и глубоких венах нижних конечностей и определить этиологию венозного застоя (варикозная или посттромбофлебитическая болезнь).

Дуплексное ультразвуковое исследование сосудов

Наиболее информативный метод диагностики ХВН и позволяет оценить состояние практически всего венозного русла от вен стопы до нижней полой вены. Это исследование включает УЗИ вен и доплеровское исследование кровотока по ним. Это исследование позволяет с высокой степенью точности установить причину ХВН, в частности, выявить последствия ТГВ (окклюзия вены или реканализация ее просвета) или, напротив, увидеть неизмененную их стенку с состоятельными клапанами. С помощью дуплексного УЗИ сосудов при варикозной болезни определяют протяженность рефлюкса крови по стволам магистральных поверхностных вен, исследуют состояние прободающих (перфорантных) вен, выявляя обратное движение крови по ним при проведении специальных проб.

Радионуклидная флелбосцинтиграфия

Этот метод применяют при планировании некоторых хирургических вмешательств, поскольку он позволяет количественно оценить степень нарушений венозного оттока в естественных для пациента условиях и при моделировании результатов операции с помощью эластической компрессии. Сравнение полученных данных позволяет судить о целесообразности оперативного лечения. Метод сопряжен с лучевой нагрузкой.

Рентгеноконтрастная флебография

Метод применяется только при планировании реконструктивных оперативных вмешательств на глубоких венах у пациентов с посттромбофлебитической болезнью (не более чем в 5% случаев). К недостаткам метода относится его инвазивный характер.

Дифференциальный диагноз

Чаще всего ХВН дифференцируют от **острого ТГВ лимфедемы (лимфостаза) и заболеваний костно-суставной системы.**

Острый ТГВ

Как правило, поражается одна нижняя конечность. Отек, характерный для этого заболевания, появляется внезапно, нарастает в течение нескольких часов или дней и становится постоянным, порой сохраняясь до конца жизни пациента. При проксимальной локализации тромбоза (подвздошно-бедренный сегмент) помимо голени отекает и бедро; при варикозной болезни этого не происходит. В случае варикозной болезни бедро может быть увеличено в объеме, однако при опросе пациент отмечает, что отек появился несколько лет в назад. Для острого венозного тромбоза нехарактерно варикозное расширение вен.

Лимфедема (лимфостаз, слоновость)

При поражении лимфатической системы нижних конечностей увеличивается

только объем надфасциальных тканей — кожи и подкожной клетчатки, происходит сглаживание позадилодыжечных ямок. При нажатии на область отека остается четкий след от пальца. Одним из наиболее ярких симптомов является характерный подушкообразный отек тыла стопы и пальцев с развитием патогномичного для лимфедемы симптома Stemмера (невозможность собрать складку кожи на тыльной стороне II пальца стопы). Для лимфедемы нехарактерны варикозное расширение вен и трофические расстройства.

Костно-суставная патология

Сопровождается болевым синдромом и отеком периартикулярных тканей. Отек носит локальный характер, появляется только в области пораженного сустава в остром периоде и проходит после курса противовоспалительной терапии. При заболевании суставов выраженность боли может ограничивать возможности передвижения пациента. Напротив, при ХВН объем движений в суставах конечности практически никогда не снижается.

Общие принципы лечения

При ХВН применяют **хирургические** (операция и склерооблитерация) и **консервативные** (компрессия и фармакотерапия) методы.

Хирургическое лечение показано больным с варикозной болезнью. Флебосклерооблитерацию проводят пациентам с телеангиэктазиями, внутрикожным (ретикулярным) варикозом, а также лицам с изолированным варикозным расширением притоков магистральных подкожных вен при интактности их стволов. Если при обследовании выявлен рефлюкс крови по магистральным поверхностным и притокающим венам, выполняют операцию. Ее характер зависит от класса ХВН.

При посттромбофлебитической болезни показания к хирургическому лечению возникают только в случае неэффективности консервативного лечения. Проводят эндоскопическую диссекцию прито-

дающих вен или реконструктивные операции, направленные на создание дополнительных путей оттока крови при окклюзивном поражении глубоких вен.

Хирургические методы, являясь патогенетическими, могут обеспечить излечение или длительную ремиссию заболевания, но их можно применить не более чем у 10—15% больных. Поэтому важнейшее место в лечении ХВН занимает консервативное лечение.

Основой любой лечебной схемы является компрессионная терапия. Применяют эластическое бинтование или медицинский трикотаж (гольфы, чулки, колготы). Ношение этих изделий является обязательным в течение активного дня. Компрессионный бандаж приводит к уменьшению диаметра вен и возрастанию скорости тока крови по ним. Сдавление межмышечных венозных сплетений и прободающих вен обеспечивает снижение патологической венозной емкости и улучшение пропульсивной способности мышечно-венозного насоса голени. Регулярное применение компрессионной терапии приводит к уменьшению венозного застоя в пораженной конечности.

Из немедикаментозных средств лечения варикотромбофлебита хорошо зарекомендовала себя **локальная гипотермия** (пузырь со льдом) по ходу тромбированной вены. Ее применяют 4—5 раз в день по 15—20 мин в течение первых 3—5 сут лечения.

Показанием к началу **фармакотерапии** являются случаи ХВН с отечным синдромом и яркой субъективной симптоматикой, когда очевидно, что одной эластической компрессии будет недостаточно для достижения эффекта. Абсолютными показаниями к применению лекарственных средств служат невозможность компрессионного лечения, а также осложнения хронической венозной недостаточности. Целью фармакотерапии является ликвидация клинической субъективной симптоматики и ряда объективных признаков заболевания (отека, липодерматосклероза). Это позволяет улучшить качество жизни больных, провести адекватное ле-

чение и профилактику осложнений. Медикаментозное лечение имеет является неотъемлемой составляющей комплексной предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации больных.

ЛС для лечения ХВН назначают с учетом доминирующих в клинической картине симптомов.

При развитии отеочного синдрома:

*Диосмин микронизированный
внутри по 500 мг 2 р/сут 2 мес.*

При болевых ощущениях, тяжести в ногах и утомляемости икроножных мышц:

*Гинкго билоба/гептаминол гидрохлорид/троксерутин внутри
по 14/300/300 мг 2 р/сут 1,5 мес
(курс лечения повторяют
3—5 раз в год) **или***

*Диосмин микронизированный
внутри по 500 мг 2 р/сут 2 мес
(курс лечения повторяют
2—3 раза в год) **или***

*Рутозид внутри по 300 мг 2 р/сут,
1 мес (курс лечения повторяют
3—5 раз в год) **или***

*Троксерутин внутри по 300 мг
2 р/сут, 1 мес (курс лечения
повторяют 3—5 раз в год.*

При тяжелых нарушениях венозного оттока (чаще у больных с посттромбофлебитической болезнью) требуется проведение длительных (4—6 мес и более) курсов фармакотерапии. В такой ситуации наиболее целесообразно использовать диосмин микронизированный:

*Диосмин микронизированный
внутри по 500 мг 2 р/сут
4—6 мес.*

При тяжелых трофических расстройствах, сопровождающихся воспалительными явлениями (покраснение кожи, болезненность поверхностных тканей при пальпации) и локальными нарушениями микроциркуляции, используют комбинации **флеботонических ЛС с нестероидными противовоспалительными средствами и антиагрегантами** (ЛС, действующими на микроциркуляцию):

*Гинкго билоба/гептаминол гидрохлорид/троксерутин
внутри по 14/300/300 мг 2 р/сут
1,5 мес **или***

Диосмин микронизированный
внутрь по 500 мг 2 р/сут 3 мес

или

Рутозид внутрь по 300 мг 2 р/сут
1 мес **или**

Троксерутин внутрь по 300 мг
2 р/сут 1 мес

+

Кетопрофен, гель, местно, наносить
на пораженную область по 3—4 см
3 р/сут 2 нед

+

Пентоксифиллин внутрь
по 400—600 мг 2—3 р/сут,
2 мес.

При венозных трофических язвах помимо стандартного местного лечения самого язвенного дефекта большое значение имеет длительная системная фармакотерапия. В этой ситуации флеботонизирующие средства назначают на срок от 3 мес. до 1 года до заживления язвенного дефекта, комбинируя их с антиагрегантами:

Диосмин микронизированный внутрь
500 мг 2 р/сут 6 мес

+

Пентоксифиллин внутрь
по 400—600 мг 2—3 р/сут 2 мес.

При варикотромбофлебите используют следующие ЛС:

Гинкго билоба/гептаминол
гидрохлорид/троксерутин
внутрь по 14/300/300 мг 4 р/сут,
5 сут, затем по 300 мг 2 р/сут,
1 мес **или**

Рутозид внутрь по 300 мг 4 р/сут,
5 сут, затем по 300 мг 2 р/сут,
1 мес **или**

Троксерутин внутрь по 300 мг
4 р/сут, 5 сут, затем по 300 мг
2 р/сут, 1 мес

+

Диклофенак ректально 100 мг на ночь,
5 сут

+

Гепарин натрий, гель, местно,
наносить на пораженную область
по 3—4 см 2 р/сут, 2 нед **или**

Кетопрофен, гель, местно, наносить
на пораженную область, по 3—4 см
2 р/сут, 2 нед.

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются улучшение общего самочувствия пациента: исчезновение или уменьшение болей, тяжести в икроножных мышцах, отеков нижних конечностей, заживление язв и отсутствие прогрессирования трофических расстройств.

Осложнения и побочные эффекты лечения

См. раздел I.

Ошибки и необоснованные назначения

ЛС не оказывают доказанное профилактическое действие в отношении варикозной трансформации поверхностных вен, поэтому нет смысла применять их для предупреждения развития варикозной болезни у лиц из групп риска. Нельзя рассчитывать и на исчезновение или уменьшение размеров имеющихся венозных узлов в результате курса фармакотерапии.

Медикаментозное лечение неосложненной ХВН должно проводиться периодически, полноценными курсами. Ошибкой является назначение ЛС лишь на 1—2 нед, т.е. до уменьшения выраженности клинических симптомов. Равным образом неверно и использование фармакотерапии полноценным курсом всего один раз в год или даже в несколько лет.

Хроническая венозная недостаточность является заболеванием венозной стенки, поэтому использование антиагрегантов или антикоагулянтов лишено смысла в подавляющем большинстве случаев. Исключение составляет венозная трофическая язва, при которой антиагреганты назначают для улучшения локальной микроциркуляции.

Для устранения отеочного синдрома при ХВН не следует использовать диуретические средства, хотя они и дают до-

статочны быстрый эффект. Именно эта быстрота является противопоказанием к их использованию. В результате удаления только воды из интерстициального пространства в нем резко возрастает концентрация белков, что приводит к прогрессированию фиброзных изменений в тканях и развитию трофических расстройств. Применение диуретиков может быть оправдано лишь при сопутствующей недостаточности кровообращения.

Топические лекарственные средства популярны среди пациентов, но всегда следует помнить, что их назначение с врачебной точки оправдано лишь при варикотромбофлебите (НПВС- и гепариносодержащие гели). Необходимо четко представлять, что кажущееся быстрое облегчение симптомов заболевания при использовании местных лекарственных форм в основном достигается за счет отвлекающего действия в результате испарения летучих компонентов (спирта, эфиров, ксероформа и др.).

Проникновение лекарственной субстанции в ткани ограничено поверхностными слоями кожи, поэтому возможности самостоятельного использования местных лекарственных форм при лечении ХВН ограничены, и их необходимо комбинировать с эластической компрессией и системными флебопротекторами. Кроме того, в условиях нарушенного венозного оттока и активации местных аллергических реакций эти препараты являются частой причиной медикаментозных дерматитов и экзем, осложняющих течение основного заболевания. Веноактивные препараты для местного применения следует назначать лишь в начальных стадиях ХВН, до развития трофических нарушений кожи и короткими (7—14 дней) курсами.

Прогноз

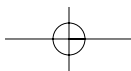
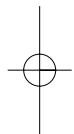
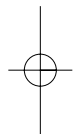
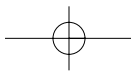
Прогноз в отношении полного излечения у многих больных сомнителен. После оперативного лечения варикозной болезни всегда возможен рецидив заболевания. Излечения от посттромбофлебитической болезни у подавляющего большинства добиться практически невозможно в силу характера и масштаба поражения венозной системы.

Прогноз для жизни больного, как правило, благоприятен. Вместе с тем отсутствие своевременного и адекватного лечения ХВН может привести к смерти пациента от ее осложнений (варикотромбофлебита, ТГВ, тромбоэмболии легочной артерии или наружного кровотечения).

Прогноз в отношении качества жизни пациентов также определяется качеством проводимых лечебных и профилактических мероприятий — частота рецидивов или прогрессирования заболевания, выраженность клинической симптоматики сводятся к минимуму при регулярном использовании современных компрессионных и медикаментозных средств.

Литература

1. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М.: Медицина, 2001.
2. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. М.: БЕРЕГ, 1999.
3. Coleridge-Smith P.D. Microcirculation in venous diseases. Texas: Landes Bioscience, Austin 1997.
4. Stemmer R. Strategies of treatment by compression and mobilization. Impressions. France: Graphiques — Bruustatt 1995.



РАЗДЕЛ III

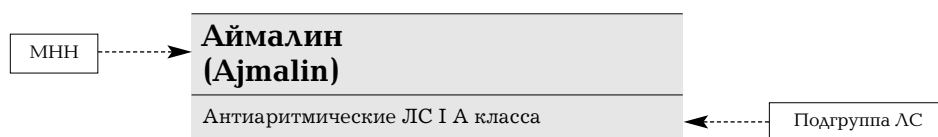
ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Описания международных и торговых наименований лекарственных средств

В данной части раздела III в алфавитном порядке приведены описания лекарственных средств, упомянутых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством «Литтерра».

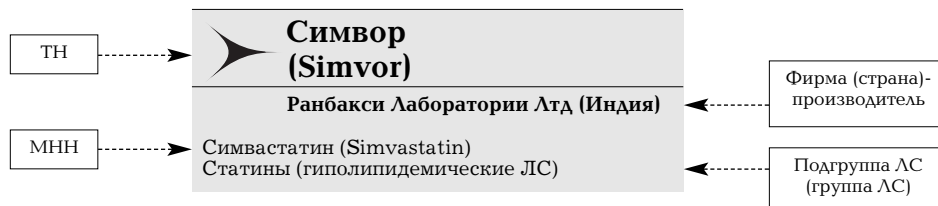
Международные непатентованные наименования (МНН)

Описания подготовлены редакторами издательства «Литтерра» на основе типовых клинико-фармакологических статей. В качестве дополнительных источников также использовались: *Государственный реестр лекарственных средств*. М., 2002; *РЛС. Энциклопедия лекарств*, 2004; *Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России»*, 2004.



Торговые наименования (ТН)

Описания предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком



Комбинированные лекарственные средства

В описания включены сведения об их составе и основных показаниях.



А

Аймалин (Ajmalin)

Антиаритмические ЛС I A класса

Особенность химической структуры

Производное алкалоида раувольфии змеевидной.

Форма выпуска

Табл., п.о., 50 мг

Р-р д/ин. 2,5%

Пор. для приготовления р-ра д/ин. 50 мг

Механизм действия

Блокируя «быстрые» натриевые каналы, тормозит скорость начальной деполяризации кардиомиоцитов, увеличивает продолжительность потенциала действия и рефрактерный период в предсердиях и желудочках. Снижает возбудимость миокарда, замедляет проводимость в предсердиях, атриовентрикулярном узле, желудочках, угнетает автоматизм синусового узла, удлиняет эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. Оказывает симпатолитическое действие. Не обладает антипсихотической (нейролептической) активностью, свойственной алкалоидам раувольфии.

Основные эффекты

- Оказывает антиаритмическое и гипотензивное действия.
- Время наступления клинического эффекта при в/в введении — 10—30 мин, при в/м — 30—60 мин, при пероральном приеме — 1 ч; длительность эффекта — 5—6 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — 90%, **биодоступность** — 30% за счет эффекта «первого прохождения» через печень. Связь с белками плазмы — 65—75%. $T_{1/2}$ — 4 ч. **Выводится** почками в виде метаболитов.

Показания

- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (в т.ч. при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта).
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия.

- Пароксизм мерцания или трепетания предсердий.
- Пароксизм атриовентрикулярной узловой тахикардии.
- Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (лечение и профилактика).
- Нарушения ритма сердца при интоксикации сердечными гликозидами.
- Оценка рефрактерности дополнительных путей проведения при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта (для выделения группы пациентов с повышенным риском синкопальных состояний при пароксизмах мерцания предсердий).

Способ применения и дозы

Для купирования пароксизмальных нарушений ритма — в/в, 50 мг в 10 мл 5% раствора глюкозы в течение 5 мин (у больных с сердечной недостаточностью — в течение 10 мин). При отсутствии эффекта необходимо повторное введение той же дозы через 15—30 мин. Для в/в капельной инфузии 50—100 мг разводят в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl. В/м вводят по 50 мг через каждые 4—6 ч до суточной дозы 150 мг.

Поддерживающая терапия: внутрь — 150—300 мг/сут в 4—6 приемов.

Детям до 12 лет назначается 50% от суточной дозы взрослых. Высшая суточная доза при парентеральном введении — 0,2 г.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Брадикардия.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст., нарушения внутрижелудочковой проводимости.
- Артериальная гипотензия.
- Кардиогенный шок.
- Сердечная недостаточность II Б — III ст.
- Анемия.
- Гиперкалиемия.
- Хроническая почечная недостаточность.

Предостережения, контроль терапии С осторожностью назначать:

- при инфаркте миокарда (в острой стадии).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- ощущение тяжести в эпигастрии;
- рвота;

- при длительном применении — внутрипеченочный холестаз;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы крови:

- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синоатриальная или атриовентрикулярная блокада;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- снижение АД;
- асистолия;
- фибрилляция желудочков.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- при в/в введении — жар.

Передозировка

Симптомы: нарушения ритма сердца, головокружение, синкопальные состояния.

Лечение: симптоматическая, дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические средства	Повышение риска развития аритмий
β-адреноблокаторы	Усиление отрицательного дромотропного действия
Сердечные гликозиды	Усиление отрицательного дромотропного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление отрицательного дромотропного действия
Верапамил	Усиление отрицательного дромотропного действия

Синонимы

Аймалин (Россия), Гилуритмал (Германия)

 Акридилол® (Acridilole®) Акрихин (Россия)
Карведилол (Carvedilol) α- и β-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 12,5 мг; 25 мг

Механизм действия

Карведилол оказывает сочетанное неселективное β₁-, β₂- и α-блокирующее действие, не имеет собственной симпатомиметической активности,

обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β-адренорецепторов сердца может снижаться АД и сердечный выброс и урежаться частота сердечных сокращений.

Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β-адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α-адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сосудистое сопротивление.

Основные эффекты

- Снижает АД у больных артериальной гипертензией.
- Оказывает противоишемическое и антиангинальное действия у больных ишемической болезнью сердца.
- Благоприятно влияет на гемодинамические показатели, повышает фракцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры у больных с дисфункцией левого желудочка и недостаточностью кровообращения.

Фармакокинетика

Карведилол быстро всасывается из ЖКТ. Обладает высокой липофильностью. C_{max} в крови достигается через 1—1,5 ч. Связывается с белками плазмы крови на 95—99%. Биодоступность препарата — 24—28%, независимо от приема пищи. T_{1/2} составляет 6—10 ч. Выведение из организма происходит через ЖКТ.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Ишемическая болезнь сердца.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. Принимать препарат одновременно с пищей не обязательно.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: начальная доза — 6,25—12,5 мг 2 р/сут. При недостаточности антигипертензивного или антиангинального эффекта через 2 нед терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная суточная доза препарата — 75—100 мг, разделенных на 2 приема. Для больных старческого возраста суточная доза не должна превышать 50 мг.

Хроническая сердечная недостаточность: дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза — 3,125 мг 2 р/сут в течение 2 нед. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 нед до 6,25 мг 2 р/сут, затем до 12,5 мг 2 р/сут, потом — до 25 мг 2 р/сут. Целевая доза у пациентов с массой тела менее 85 кг — 50 мг/сут, с массой тела более 85 кг — 75 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Бронхиальная астма или хронические обструктивные заболевания легких с бронхоспастическим компонентом.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Легочная гипертензия.
- Кардиогенный шок.
- Артериальная гипотония (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.).
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Предостережения, контроль терапии

- В начале терапии или при повышении дозы препарата у пациентов, особенно пожилого возраста, может отмечаться избыточное снижение АД, преимущественно при вставании. Необходима коррекция дозы препарата.
 - Рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ и АД при одновременном назначении с блокаторами кальциевых каналов, производными фенилалкиламина (верапамил) и бензотиазепина (дилтиазем), а также с антиаритмическими средствами I класса.
 - Терапия должна проводиться длительно, препарат не следует резко отменять, особенно у больных ишемической болезнью сердца, т.к. это может привести к ухудшению течения основного заболевания. В случае необходимости снижение дозы должно быть постепенным, в течение 1—2 нед.
 - Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью, артериальной гипотонией и хронической сердечной недостаточностью.
 - Больным, носящим контактные линзы, следует учитывать, что препарат может вызвать уменьшение слезоотделения.
 - Не рекомендуется управлять автомобилем в начале терапии и при увеличении дозы препарата. Следует воздержаться от других видов деятельности, связанных с необходимостью высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.
 - Контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось, поэтому его назначение возможно только в исключительных случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Грудное вскармливание во время лечения рекомендуется прекратить.
- С осторожностью назначать:**
- при стенокардии Принцметала;
 - при тиреотоксикозе;
 - при окклюзионных заболеваниях периферических сосудов;

- при феохромоцитоме;
- при псориазе;
- при почечной недостаточности.

Побочные эффекты**Со стороны нервной системы:**

- головокружение;
- головные боли;
- сонливость;
- повышенная утомляемость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- атриовентрикулярная блокада II—III ст.;
- прогрессирование сердечной недостаточности.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- диарея;
- запор;
- рвота;
- потеря аппетита;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Аллергические реакции:

- кожные реакции;
- обострение псориаза;
- заложенность носа;
- бронхоспазм.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- артралгия.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотония (сопровождающаяся головокружением или обмороком) и урежение частоты сердечных сокращений, возможно возникновение одышки, вызванной бронхоспазмом, и рвоты. **В тяжелых случаях:** кардиогенный шок, нарушение дыхания, спутанность сознания, нарушения проводимости.

Лечение: симптоматическое, желательно в/в введение М-холиноблокаторов (атропин), адреномиметиков (адреналин, норадреналин). Необходимо проводить мониторинг и коррекцию жизненно-важных показателей, при необходимости в отделении интенсивной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антигипертензивные ЛС и препараты, оказывающие гипотензивный эффект (нитраты)	Акридилол потенцирует их действие
Ингибиторы микросомального окисления (циметидин)	Усиливают гипотензивный эффект Акридилола

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомального окисления (фенобарбитал, рифампицин)	Ослабляют гипотензивный эффект Акридилола
Дигоксин	Может увеличиваться время атриовентрикулярного проведения
Дилтиазем	Отмечались отдельные случаи нарушения проводимости сердца, редко — с нарушениями гемодинамики
Инсулин и пероральные сахароснижающие ЛС	Возможно усиление их действия, поэтому у больных сахарным диабетом рекомендуется регулярный контроль уровня сахара в крови

Регистрационное удостоверение:
№ 000983/01-2002



Акрипамид®
(Akripamide®)
Акрихин (Россия)

Индапамид (Indapamide)
Диуретик

Форма выпуска

Табл., п.о., 0,0025 г

Механизм действия

Тиазидоподобный диуретик с умеренным по силе и длительным по продолжительности действием, производное бензамидов. Сосудорасширяющие эффекты и снижение общего периферического сосудистого сопротивления обеспечиваются за счет снижения реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; увеличения синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющей активностью; угнетения тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

Антигипертензивный эффект развивается в конце первой — начале второй недели при постоянном приеме препарата. Обладает умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода (в меньшей степени — ионов калия) в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона.

В терапевтических дозах практически не влияет на липидный и углеводный обмен; не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина; уменьшает экскрецию ионов каль-

ция с мочой, что позволяет назначать его больным с выраженным остеопорозом и нефролитиазом.

Основные эффекты

- Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий.
- Уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление.
- Оказывает умеренное салуретическое и диуретическое действия.

Фармакокинетика

При приеме внутрь индапамид быстро и полностью всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в крови достигается через 1—2 ч. Связывается с белками плазмы на 70—80%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 14—18 ч. Выводится из организма почками в виде метаболитов.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 0,0025 г /сут, предпочтительно утром.

Противопоказания

- Подагра.
- Декомпенсация функции почек, печени.
- Кетоацидоз.
- Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 18 лет).
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Длительное применение или большие дозировки могут привести к электролитным нарушениям (гипонатриемия, гипокалиемия и гипохлоремический алкалоз).

С осторожностью назначать:

- при системной красной волчанке;
- при хронической сердечной недостаточности;
- при заболеваниях почек;
- при циррозе печени;
- при рвоте и диарее;
- при соблюдении бессолевой диеты.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- чувство дискомфорта в эпигастрии;
- тошнота;
- запор;
- сухость во рту.

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- гипохлоремический алкалоз.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головные боли;
- сонливость.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, слабость, артериальная гипотензия, головокружение, сонливость, спутанность сознания.

Лечение: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением нормального водно-электролитного баланса. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Возможно снижение гипотензивного действия индапамида
Сердечные гликозиды и глюкокортикоидные ЛС	Повышается риск возникновения гипокалиемии, а также гипомagneмии (в связи с выделением магния с мочой)
Амиодарон, астемизол, дизопирамид, соталол, терфенадин, хинидин	Повышается вероятность возникновения нарушений сердечного ритма по типу torsades de pointes (желудочковая тахикардия «пируэт»)
Лития препараты	Повышение концентрации лития в плазме крови

Регистрационное удостоверение:

Р № 001371/01-2002

 Аксетин (Axetine) Медокеми Лтд (Кипр)
Цефуруксим (Cefuroxime) Цефалоспорины II поколения (антимикробные ЛС)

Форма выпуска

Пор. д/ин. 0,75 г и 1,5 г, фл. № 1, № 100

Основные эффекты

- Обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.
- Устойчив к действию большинства β-лактамаз.

Показания

- Сепсис.
- Перитонит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легких).

- Инфекции уха, горла, носа (синусит, тонзиллофарингит, отит).
- Инфекции мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, фурункулёз, импетиго, абсцесс, флегмона, раневая инфекция).
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит).
- Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (аднексит, эндометрит).
- Гонорея (уретрит, цервицит).
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. цефалоспорином, пенициллинам, карбапенемам).
- Беременность (I триместр).

Способ применения и дозы

Для взрослых средняя доза — 0,75—1,5 г 3 р/сут в/м или в/в. Максимальная суточная доза 6—9 г.

При гонорее 1,5 г однократно или 0,75 г 2 раза в/м с интервалом 8 ч.

Для передоперационной антибиотикопрофилактики за 10—30 мин до операции — 1,5 г в/м или в/в, через 8 и 16 ч после операции — по 0,75 г в/м.

Для детей до 3 мес — 30 мг/кг/сут на 2—3 введения, старше 3 мес — 30—100 (в среднем 60) мг/кг/сут на 3—4 введения.

Регистрационное удостоверение:

П № 012836/01-2001 от 26.03.2001

 Актовегин® (Actovegin®) Никомед Австрия ГмбХ (Австрия)
Депротеинизированный гемодериват крови телят, стимуляторы регенерации тканей

Форма выпуска и состав

Р-р д/ин. 2 мл № 25; 200 мл № 5; 400 мл № 5

Р-р д/инф. 250 мл р-ра содержат: депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г или 2 г сухой массы), натрия хлорида 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл

Р-р д/инф. 250 мл р-ра содержат: депротеинизированного гемодеривата крови телят 25 мл (соотв. 1 г сухой массы), декстроза 2,11 г, воды для инъекций до 250 мл

Драже форте 200 мг № 10, 30, 50, 90

Механизм действия

Актовегин является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтра-

ции (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон).

Транспорт глюкозы. Из Актовегина выделены инозитолфосфат-олигосахариды (ИФО), которые действуют в т.ч. на носители глюкозы, находящиеся в плазматической мембране.

Утилизация глюкозы начинается с ее расщепления и превращения продуктов распада в цикле лимонной кислоты. Продуктами этих метаболических процессов являются аминокислоты глутамат и аспартат. ИФО способны регулировать некоторые инсулинзависимые ферменты, например цАМФ-фосфодиэстеразу, аденилатциклазу и пируватдегидрогеназу (ПДГ). ИФО-фракция актовегина активирует ПДГ и тем самым увеличивает утилизацию глюкозы.

Актовегин стимулирует потребление кислорода и улучшает окислительный метаболизм, благодаря чему улучшается энергетическое обеспечение клетки.

При нарушениях метаболизма и кровоснабжения головного мозга, например при синдроме церебральной недостаточности (деменция), ухудшается перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ее утилизация клетками. Снижаются также активность ПДГ и концентрация ацетилхолина. Актовегин улучшает упомянутые показатели ИФО, положительно влияет на транспорт и ее утилизацию глюкозы; потребление кислорода в целом также улучшается. Указанные эффекты проявляются также при периферических (артериальных, венозных) нарушениях кровообращения и соответствующих последствиях (артериальная ангиопатия, язвенные поражения нижних конечностей).

Перечисленные эффекты определяют также способность Актовегина ускорять заживление ран, язв различной этиологии, трофических нарушений (пролежни), ожогов и радиационных поражений. При этом улучшаются не только морфологические, но и биохимические параметры грануляции, например повышается концентрация ДНК, гемоглобина и гидроксипролина.

Действие препарата проявляется через 10—30 мин после парентерального введения или перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2—6 ч).

Основные эффекты

- Мощный антигипоксикант, активирует метаболизм глюкозы и кислорода.
- Улучшает энергетическое состояние клетки, особенно в условиях исходной ее недостаточности.

Показания

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга:
 - синдром церебральной недостаточности;
 - ишемические инсульты;
 - черепно-мозговая травма.

- Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия:
 - артериальная ангиопатия;
 - трофические язвы.
- Заживление ран:
 - язвы различной этиологии;
 - трофические нарушения (пролежни);
 - вторичные процессы заживления.
- Термические и химические ожоги.
- Радиационные поражения кожи, слизистых оболочек, нервной ткани.
- Гипоксия и ишемия различных органов и тканей, а также их последствия.

Способ применения и дозы

Парентерально. Дозы до 5 мл можно вводить в/м. Дозы до 400 мг (10 мл) можно вводить в/в струйно, выше — в/в капельно.

Перорально. По 1—2 драже 3 раза/день, не менее 30 дней.

Нарушения кровоснабжения и метаболизма головного мозга: в/в, вначале 250—500 мл/сут в течение нескольких дней, далее — по 400—800 мг (10—20 мл) в день в течение не менее 2 нед.

Ишемический инсульт: в/в 250—500 мл ежедневно или несколько раз в нед, в течение примерно 2—3 нед.

Артериальная ангиопатия: внутриаптериально и в/в 250 мл ежедневно или несколько раз в нед; продолжительность терапии — около 4 нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Отек легких.
- Олигурия.
- Анурия.
- Задержка жидкости в организме.

Регистрационные удостоверения:

П № 014635/04

П № 014635/01-2001

П № 014635/02-2002

Амиодарон (Amiodarone)

Антиаритмические ЛС III класса

Форма выпуска

Концентрат для приготовления р-ра д/инф.

150 мг

Р-р для в/в введения 5%

Табл. 200 мг

Механизм действия

Антиангинальный эффект обусловлен коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, уменьшением потребности миокарда в

кислороде. Амиодарон оказывает тормозящее влияние на α - и β -адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, уменьшает чувствительность к симпатической гиперстимуляции, снижает тонус коронарных сосудов, увеличивает коронарный кровоток, уменьшает ЧСС, повышает энергетические резервы миокарда (за счет увеличения содержания креатинсульфата, аденозина и гликогена), снижает ОПСС и системное АД (при в/в введении).

Антиаритмическое действие обусловлено влиянием на электрофизиологические процессы в миокарде. Препарат удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов, увеличивая эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, добавочных путей проведения возбуждения. Блокируя «быстрые» натриевые каналы, оказывает эффекты, характерные для антиаритмических средств I класса. Тормозит медленную (диастолическую) депolarизацию мембран клеток синусного узла, вызывая брадикардию; угнетает атриовентрикулярную проводимость (эффект антиаритмиков IV класса).

По структуре амиодарон подобен тиреоидным гормонам. Содержание йода составляет около 37% его молекулярного веса. Влияет на обмен тиреоидных гормонов, ингибирует превращение Т4 в Т3 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирует захват этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.

Основные эффекты

- Обладает антиаритмическим, антиангинальным, коронародилатирующим, α - и β -адрено-блокирующим и гипотензивным действиями.
- Начало действия (даже при использовании «нагрузочных» доз) — от 2—3 дней до 2—3 мес. Длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев (определяется в плазме на протяжении 9 мес после прекращения приема).

Фармакокинетика

Абсорбция медленная и переменная — 30—50%. **Биодоступность** 30—50%. $T_{\max}$ — 3—7 ч. Диапазон терапевтической плазменной концентрации — 1—2,5 мг/л (но при определении дозы необходимо иметь в виду и клиническую картину).

Объем распределения — 60 л, что свидетельствует об интенсивном распределении в ткани. Обладает высокой липидорастворимостью, в высоких концентрациях находится в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением (концентрация в жировой ткани, печени, почках, миокарде выше, чем в плазме, соответственно в 300, 200, 50 и 34 раза). Особенности фармакокинетики амиодарона обуславливают необходи-

мость применения препарата в высоких нагрузочных дозах. Проникает через ГЭБ и плаценту (10—50%), секретируется с грудным молоком (25% дозы, полученной матерью). Связь с белками плазмы 95% (62% — с альбумином, 33% — с β -липопротеинами).

Подвергается **биотрансформации** в печени. Основной метаболит — дезэтиламиодарон фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Метаболизируется также путем дейодирования (при дозе 300 мг выделяется примерно 9 мг элементарного йода). При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60—80% концентраций амиодарона. Учитывая способность к кумуляции и связанную с этим большую вариабельность фармакокинетических параметров, данные по $T_{1/2}$ противоречивы.

Выведение амиодарона после перорального приема осуществляется в 2 фазы: начальный период — 4—21 ч, во второй фазе $T_{1/2}$ — 25—110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ — 40 дней (это имеет важное значение при выборе дозы, т.к. необходимо по крайней мере 1 мес для стабилизации новой плазменной концентрации, в то время как для полного выведения может потребоваться более 4 мес). После в/в введения амиодарон выводится в 2 фазы: начальный $T_{1/2}$ — 8 мин, во 2-й фазе — 4—10 дней. Конечный $T_{1/2}$ дезэтиламиодарона составляет в среднем 61 день. Экскретируется с желчью (85—95%), почками выводится менее 1% принятой внутрь дозы (поэтому при нарушенной функции почек нет необходимости в изменении дозировки). Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

Показания

- Угрожающие жизни желудочковые аритмии (в т.ч. желудочковая тахикардия).
- Профилактика фибрилляции желудочков (в т.ч. после кардиоверсии).
- Суправентрикулярные аритмии (как правило, при неэффективности или невозможности другой терапии, особенно связанные с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта), в т.ч. пароксизм мерцания и трепетания предсердий.
- Предсердная и желудочковая экстрасистолия.
- Аритмии на фоне коронарной или сердечной недостаточности.
- Парасистолия.
- Желудочковые аритмии у больных с миокардитом Шагаса.
- Стенокардия.

Способ применения и дозы

Для купирования острых нарушений ритма вводят в/в из расчета 5 мг/кг, у больных с сердечной недостаточностью — 2,5 мг/кг. Кратко-

временные инфузии проводят в течение 10—20 мин в 40 мл 5% раствора глюкозы, при необходимости проводится повторная инфузия через 24 ч. При длительных инфузиях доза составляет 0,6—1,2 г/сут в 500—1000 мл 5% раствора глюкозы из расчета 150 мг на 250 мл раствора. Внутрь (до еды) назначается 0,6—0,8 г в 2—3 приема, через 5—15 дней дозу уменьшают до 0,3—0,4 г/сут, затем переходят на поддерживающую терапию по 0,2—0,3 г/сут в 1—2 приема. Во избежание кумуляции принимают в течение 5 дней, затем делают перерыв на 2 дня или принимают 3 нед/мес с недельным перерывом.

При стенокардии: внутрь, в начальной дозе 0,2 г 2—3 р/сут (во время или после еды, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости), через 8—15 дней дозу уменьшают до 0,2 г/сут.

Для взрослых средняя терапевтическая разовая доза — 0,2 г, средняя терапевтическая суточная доза — 0,4 г, максимальная разовая доза — 0,4 г, максимальная суточная доза — 1,2 г.

Для детей начальная суточная доза составляет 8—10 мг/кг или 0,8 г на 1,72 м²/сут в течение 8—15 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию — 2,5 мг/кг или 0,2 г на 1,72 м²/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к йоду).
- Синдром слабости синусового узла.
- Синусовая брадикардия.
- Синоатриальная блокада.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст. (без использования кардиостимулятора).
- Кардиогенный шок.
- Гипокалиемия.
- Коллапс.
- Артериальная гипотензия.
- Гипотиреоз.
- Гипертиреоз.
- Интерстициальные болезни легких.
- Прием ингибиторов МАО.

Предостережения, контроль терапии

- До лечения необходимо провести рентгенологическое исследование легких, оценить функцию щитовидной железы (концентрацию гормонов), печени (активность трансаминаз) и концентрацию электролитов плазмы.
- В период лечения периодически исследуют ЭКГ (оценивая ширину комплекса QRS и длительность интервала QT), трансаминазы (при повышении в 3 раза или удвоении в случае исходно повышенных их активности дозу уменьшают вплоть до полной отмены препарата).
- Рекомендуется ежегодное рентгенологическое исследование легких, 1 раз в полгода — исследование функции внешнего дыхания, содержания Т3 и Т4. При отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы лечение прекращать не следует.

- Для профилактики развития фотосенсибилизации рекомендуется избегать пребывания на солнце или пользоваться специальными солнцезащитными кремами.
- Необходимо периодическое наблюдение окулиста (выявление значительных отложений в роговице либо развитие нарушений зрения требует отмены амиодарона).
- При отмене возможны рецидивы нарушений ритма.
- Парентеральное введение проводится только в стационаре под контролем АД, ЧСС, ЭКГ.
- Применение при беременности и лактации возможно только при угрожающих жизни нарушениях ритма в случае неэффективности другой антиаритмической терапии (препарат вызывает дисфункцию щитовидной железы плода).
- Безопасность и эффективность применения у детей не определены.
- После отмены терапевтический эффект сохраняется в течение 10—30 дней.
- Содержит йод (в 200 мг — 75 мг йода), поэтому может оказывать влияние на результаты тестов накопления радиоактивного йода в щитовидной железе.
- При проведении хирургических вмешательств необходимо поставить в известность анестезиолога о приеме препарата (возможность развития острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых непосредственно после операции).
- В период лечения следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- при хронической сердечной недостаточности;
- при печеночной недостаточности;
- при бронхиальной астме;
- при беременности;
- в период лактации;
- у больных пожилого возраста (высокий риск развития тяжелой брадикардии).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- снижение аппетита;
- притупление или потеря вкусовых ощущений;
- ощущение тяжести в эпигастрии;
- абдоминальные боли;
- запор;
- метеоризм;
- диарея;
- редко — повышение активности печеночных трансаминаз;
- при длительном применении — токсический гепатит, холестаз, желтуха, цирроз печени.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- слабость;
- головокружение;
- депрессия;
- усталость;
- миопатия;
- парестезии;
- слуховые галлюцинации;
- при длительном применении — периферическая нейропатия, тремор, нарушение памяти, сна, экстрапирамидные нарушения, атаксия, неврит зрительного нерва;
- при парентеральном введении — черепно-мозговая гипертензия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синусовая брадикардия (рефрактерная к М-холиноблокаторам);
- атриовентрикулярная блокада;
- при длительном применении — прогрессирование сердечной недостаточности, тахикардия типа «пируэт», усиление существующей аритмии или ее возникновение;
- при парентеральном применении — снижение АД.

Со стороны дыхательной системы:

- кашель;
- одышка;
- интерстициальная пневмония или альвеолит;
- фиброз легких;
- плеврит;
- при парентеральном применении — бронхоспазм, апноэ (у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью).

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- эксфолиативный дерматит;
- васкулит.

Со стороны системы крови:

- при длительном применении — тромбоцитопения, гемолитическая и апластическая анемия.

Со стороны органа зрения:

- увеит;
- отложение липофусцина в эпителии роговицы (субъективные жалобы отсутствуют; если отложения значительные и частично заполняют зрачок — жалобы на светящиеся точки или пелену перед глазами при ярком свете);
- микроотслойка сетчатки.

Со стороны обмена веществ:

- повышение уровня Т4 при нормальном или незначительно сниженном уровне Т3.

Со стороны эндокринной системы:

- гипотиреоз;
- гипертиреоз (требуется отмена препарата).

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- свинцово-синяя или голубоватая пигментация кожи;
- фотосенсибилизация (гиперемия кожи, слабая пигментация открытых участков кожи);

- при парентеральном применении — жар, потливость.

Со стороны половой системы:

- эпидидимит;
- снижение потенции.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, снижение АД.

Лечение: промывание желудка, назначение колестирамина; при брадикардии — введение β-адреномиметиков или установка кардиостимулятора; при тахикардии типа «пируэт» — в/в введение солей магния, кардиостимуляции; гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические средства I A класса	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
ГКС для системного применения	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Хинидин	Повышение концентрации хинидина в плазме
Прокаинамид	Повышение концентрации прокаинамида в плазме
Флекаинид	Повышение концентрации флекаинида в плазме
Фенитоин	Повышение концентрации фенитоина в плазме
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в плазме
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме (при совместном применении рекомендуется снижение дозы дигоксина на 25—50% и контроль его плазменных концентраций)
Варфарин	Усиление эффекта (взаимодействие на уровне микросомального окисления); дозу варфарина следует уменьшить до 66% и контролировать протромбиновое время

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Аценокумарол	Усиление эффекта (взаимодействие на уровне микросомального окисления); дозу аценокумарола следует уменьшить на 50% и контролировать протромбиновое время
Амфотерицин В для в/в введения	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Фенотиазин	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Трициклические антидепрессанты	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
«Петлевые» диуретики	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Тиазиды	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Фенотиазины	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Астемизол	Риск развития нарушений ритма (удлинение интер-

Группы и ЛС	Результат
	вала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Терфенадин	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Соталол	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Слабительные	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Тетракозактид	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
Пентамидин	Риск развития нарушений ритма (удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, предрасположенность к синусовой брадикардии, блокаде синусного узла или атриовентрикулярной блокаде)
β-адреноблокаторы	Риск развития брадикардии и угнетения атриовентрикулярной проводимости
Верапамил	Риск развития брадикардии и угнетения атриовентрикулярной проводимости
Сердечные гликозиды	Риск развития брадикардии и угнетения атриовентрикулярной проводимости

Группы и ЛС	Результат
Средства для ингаляционного наркоза	Риск возникновения брадикардии (резистентной к атропину), артериальной гипотензии, нарушения проводимости, снижения сердечного выброса
Кислород	Риск возникновения брадикардии (резистентной к атропину), артериальной гипотензии, нарушения проводимости, снижения сердечного выброса
Препараты, вызывающие фотосенсибилизацию	Аддитивное фотосенсибилизирующее действие
Литий	Риск развития гипотиреоза
Натрия йодид (131-I, 123-I)	Снижение поглощения щитовидной железой натрия йодида (131-I, 123-I)
Натрия пертехнетата (99mTc)	Снижение поглощения щитовидной железой натрия пертехнетата (99mTc)
Колестирамин	Уменьшение всасывание амиодарона
Циметидин	Увеличение $T_{1/2}$ и концентрации амиодарона

Синонимы

Амиодарон (Швейцария), Амиодарон-Акри (Россия), Амиодарон Гексал (Германия), Амиодарон гидрохлорид (Испания), Амиокордин (Словения), Кордарон (Франция), Кардиодарон (Россия), Опаркордэн (Польша)

Амлодипин (Amlodipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

Особенность химической структуры

Производное дигидропиридина.

Механизм действия

Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, преимущественно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, угнетает трансмембранный переход Ca^{2+} в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки артериальных сосудов, чем в кардиомиоциты).

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное и гипотензивное действия.
- Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС и постнагрузку на сердце, уменьшает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизменных и ишемизированных участках миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие констрикции коронарных артерий (в т.ч. вызванной курением).
- У больных стенокардией разовая суточная доза увеличивает время выполнения физической нагрузки, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.
- Дает длительный дозозависимый гипотензивный эффект. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы артериальных сосудов. При АГ разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). Не вызывает резкого снижения АД, снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка.
- Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ишемической болезни сердца. Не повышает риск смерти у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью III–IV класса (по NYHA), на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ.
- Не оказывает существенного влияния на сократимость и проводимость миокарда, мало изменяет ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабыми натрийуретическими свойствами. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы.
- Действие после приема внутрь развивается через 2–4 ч, длительность — 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция медленная, не зависит от приема пищи и составляет около 90%, **биодоступность** — 60–65%. C_{max} при пероральном приеме достигается через 6–12 ч. При постоянном приеме C_{ss} создается через 7–8 дней. Объем распределе-

ния — 21 л/кг. Связь с белками плазмы — 90—97%. **Проникает** через ГЭБ, попадает в грудное молоко.

Метаболизируется (90%) в печени с образованием мало- или неактивных метаболитов, имеет небольшой эффект первого прохождения через печень. $T_{1/2}$ в среднем — 35 ч. Общий клиренс — 0,5 л/мин.

$T_{1/2}$ у больных с артериальной гипертензией — 48 ч, у пожилых пациентов увеличивается до 65 ч, при печеночной недостаточности — до 60 ч; сходное увеличение $T_{1/2}$ наблюдается и при тяжелой хронической сердечной недостаточности, но при нарушении функции почек не изменяется. При гемодиализе не удаляется.

Выводится почками (60% в виде метаболитов, 10% в неизменном виде) и с желчью (20—25% в виде метаболитов).

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения.
- Вазоспастическая стенокардия.
- Безболевая ишемия миокарда.
- Хроническая сердечная недостаточность (в качестве вспомогательного средства в комплексной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь, начальная доза — 5 мг/сут за один прием, с постепенным увеличением в течение 7—14 дней до 10 мг/сут (однократно); при артериальной гипертензии поддерживающая доза — 2,5—5 мг/сут.

При стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии — 5—10 мг/сут однократно, для профилактики приступов стенокардии — 10 мг/сут.

Худым пациентам, пациентам невысокого роста, пожилым больным, больным с нарушением функции печени — начальная доза в качестве гипотензивного средства 2,5 мг, в качестве антиангинального средства — 5 мг.

При хронической сердечной недостаточности — начальная доза 2,5 мг 1 р/сут, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 10 мг 1 р/сут.

Противопоказания

- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим дигидропиридинам).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходимо контролировать массу тела и наблюдаться у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

- Амлодипин не изменяет плазменные концентрации K^+ , глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевины.

- Несмотря на отсутствие у БКК синдрома отмены, перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

- Безопасность применения при беременности не установлена. Опыт применения у детей отсутствует.

С осторожностью назначать:

- при выраженной брадикардии, тахикардии;
- при декомпенсированной сердечной недостаточности;
- при легкой или умеренной артериальной гипотензии;
- при аортальном стенозе;
- при митральном стенозе;
- при гипертрофической кардиомиопатии (особенно обструктивной);
- при остром инфаркте миокарда (и в течение 1 мес после);
- при печеночной недостаточности;
- при сахарном диабете;
- при нарушении липидного профиля;
- в пожилом возрасте;
- в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- отеки лодыжек и стоп;
- приливы крови к лицу;
- редко — нарушения сердечного ритма (брадикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий), боль в грудной клетке, чрезмерное падение АД, ортостатическая гипотензия;
- очень редко — сердечная недостаточность, экстрасистолия, повышение АД.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- усталость;
- сонливость;
- изменение настроения;
- судороги;
- редко — синкопэ, гипестезия, парестезии, тремор, астения, недомогание, бессонница, нервозность, депрессия, необычайные сновидения, тревога;
- очень редко — атаксия, апатия, ажитация, амнезия.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- абдоминальная боль;
- гипербилирубинемия;
- желтуха;
- извращение вкуса;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

- редко — сухость во рту, анорексия, рвота, запор или диарея, диспепсия, метеоризм, гиперплазия десен;

- очень редко — гастрит, повышение аппетита.

Со стороны мочевыделительной системы:

- редко — поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия;
- очень редко — полиурия.

Со стороны половой системы:

- нарушение сексуальной функции (в т.ч. снижение потенции).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- редко — артралгия, артроз, миалгия, боль в конечностях (при длительном применении);
- очень редко — мышечная слабость.

Со стороны кожи и ее производных:

- очень редко — ксеродермия, алопеция, дерматит, пурпура;
- потливость (очень редко — холодный липкий пот).

Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная, крапивница).

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения;
- конъюнктивит;
- диплопия;
- боль в глазу;
- ксерофтальмия;
- очень редко — нарушение аккомодации.

Другие эффекты:

- редко — звон в ушах, боль в спине, ощущение жара, озноб, гинекомастия;
- увеличение массы тела, одышка (в т.ч. сердечная), носовое кровотечение, жажда;
- очень редко — кашель, ринит.

Передозировка

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация и падение АД, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функционирования сердечно-сосудистой системы, мониторинг показателей функции сердца и легких, возвышенное положение нижних конечностей, контроль за ОЦК и диурезом, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и дофамина. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Антипсихотические средства, амидарон	Усиление гипотензивного эффекта
β-адреноблокаторы, нитраты	Усиление гипотензивного и антиангинального действия

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы микросомального окисления	Повышение концентрации амлодипина в плазме, увеличение риска развития побочных эффектов
Индукторы микросомальных ферментов печени	Уменьшение концентрации амлодипина в плазме
НПВС (особенно индометацин)	Снижение гипотензивного эффекта
Препараты кальция	Снижение эффекта амлодипина
Препараты лития	Усиление нейротоксичности
Прокаинамид, хинидин	Усиление отрицательного инотропного и гипотензивного действия, повышение риска значительного удлинения интервала QT
Симпатомиметики, эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Средства для ингаляционной анестезии	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Акридипин (Индия), Амловас (Индия), Амлодипина бесилат (Аргентина), Веро-Амлодипин (Индия), Калчек (Индия), Кардилопин (Венгрия), Корвадил (Индия), Норваск (Бельгия), Нормодипин (Венгрия), Стамло (Индия)

Амфетамин (Amfetamine)

α- и β-адреномиметики

Форма выпуска

Табл. 10 мг

Особенность химической структуры

Синтетическое соединение, производное фенилалкиламина.

Механизм действия

По химическому строению и влиянию на периферические отделы симпатической нервной системы близок к эпинефрину.

Вызывает высвобождение норэпинефрина и дофамина из гранул пресинаптических нервных окончаний, стимулирует α- и β-адренорецепторы и дофаминовые рецепторы. Ингибирует MAO, тормозит обратный нейрональный захват дофамина и норэпинефрина.

Основные эффекты

- Оказывает психостимулирующее, вазоконстрикторное, гипертензивное, бронходилатирующее и анорексигенное действия.

- Вызывает сужение периферических сосудов, усиление сокращений сердца, повышение АД, расслабление мускулатуры бронхов, мидриаз.
- Уменьшает чувство утомления, улучшает настроение, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает потребность во сне. Ослабляет и укорачивает сон, вызванный снотворными средствами.
- Длительность действия после однократного приема — 2—8 ч.

Фармакокинетика

Препарат легко проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ — 10—30 ч. Подвергается биотрансформации в печени. Медленное выведение приводит к кумуляции в условиях повторного использования. **Выведение** почками зависит от pH мочи: элиминация ускоряется при кислой и замедляется при щелочной реакции мочи. **Проникает** в грудное молоко.

Показания

- Нарколепсия.
- Депрессия.
- Сонливость.
- Вялость.
- Апатия.
- Астенический синдром.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым по 5—10 мг 1—2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Бессонница.
- Возбуждения.
- Печеночная недостаточность.
- Артериальная гипертензия.
- Атеросклероз.
- Сердечная недостаточность.
- Пожилой возраст.

Предостережения, контроль терапии

- При длительном приеме возможно развитие лекарственной зависимости.
- Во время терапии контролировать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (частоту сердечных сокращений, сердечный ритм, АД), а также состояние нервно-психической сферы.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- снижение аппетита.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- повышение АД;
- аритмии.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;

- бессонница;
- нервно-психические расстройства;
- шизофреноподобные психозы;
- парадоксальные реакции: сонливость, апатия, снижение работоспособности.

Другие эффекты:

- озноб;
- аллергические реакции;
- лекарственная зависимость.

Передозировка

Симптомы: нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия, головокружения, синкопальные состояния, психотические состояния.

Лечение: симптоматическое, проведение детоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аскорбиновая кислота	Снижение эффекта амфетамина из-за понижения всасывания и ускорения выведения
Гидрохлорид глютаминной кислоты	Снижение эффекта амфетамина из-за понижения всасывания и ускорения выведения
Аммония хлорид	Снижение эффекта амфетамина из-за понижения всасывания и ускорения выведения
Натрия фосфат	Снижение эффекта амфетамина из-за понижения всасывания и ускорения выведения
Антацидные средства, содержащие Ca^{2+} или Mg^{2+}	Усиление эффекта амфетамина из-за снижения выведения
Ингибиторы карбоангидразы	Усиление эффекта амфетамина из-за снижения выведения
Цитраты	Усиление эффекта амфетамина из-за снижения выведения
Натрия бикарбонат	Усиление эффекта амфетамина из-за снижения выведения
Галотан	Повышение чувствительности миокарда к действию амфетамина и других адреномиметиков
Энфлюран	Повышение чувствительности миокарда к действию амфетамина и других адреномиметиков
Трициклические антидепрессанты	Усиление действия на сердечно-сосудистую систему, что может приводить к развитию аритмии, тахикардии, артериальной гипертензии и гиперпирексии

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Артериальная гипертензия, брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада
Антигипертензивные средства	Ослабление гипотензивного действия антигипертензивных средств
Мочегонные средства	Ослабление гипотензивного действия диуретиков
Препараты наперстянки	Сердечные аритмии
Этосукцимид	Снижение всасывания в кишечнике этосукцимида
Фенобарбитал	Снижение всасывания в кишечнике фенобарбитала
Фенитоин	Снижение всасывания в кишечнике фенитоина
Галоперидол	Взаимное ослабление действия
Локсапин	Взаимное ослабление действия
Молиндол	Взаимное ослабление действия
Фенотиазины	Взаимное ослабление действия
Пимозид	Взаимное ослабление действия
Тиоксантены	Взаимное ослабление действия
Леводопа	Повышение риска развития сердечных аритмий
Литий	Снижение центрального стимулирующего действия амфетамина
Ингибиторы МАО	Усиление кардиостимулирующего действия и пресорных эффектов (включая головную боль, сердечные аритмии, рвоту, гипертонические кризы и гиперпирексию)
Фуразолидон	Усиление кардиостимулирующего действия и пресорных эффектов (включая головную боль, сердечные аритмии, рвоту, гипертонические кризы и гиперпирексию)
Прокарбазин	Усиление кардиостимулирующего действия и пресорных эффектов (включая головную боль, сердечные аритмии, рвоту, гипертонические кризы и гиперпирексию)
Селегилин	Усиление кардиостимулирующего действия и пресорных эффектов (включая головную боль, сердечные аритмии, рвоту, гипертонические кризы и гиперпирексию)
Гормоны щитовидной железы	Взаимное повышение риска развития коронарной недостаточности

Синонимы

Фенамин (Россия)

**Апонил
(Aponil)**

Медокеми Лтд (Кипр)

Нимесулид (Nimesulide)

НПВС, селективные ингибиторы ЦОГ-2

Форма выпуска

Табл. 100 мг, № 20

Механизм действия

Селективно ингибирует ЦОГ-2, практически не подавляя ЦОГ-1, что обуславливает отличную безопасность и переносимость. Отличается отсутствием влияния на хрящ за счет снижения деструкции протеогликанов и торможения синтеза металлопротеаз, разрушающих хрящевую ткань, что ведет к уменьшению повреждения и нормализации процесса синтеза хрящевой ткани. Наличие у апонила антибрадикининного и антигистаминного действия позволяет использовать его у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Основные эффекты

- Обезболивающее действие.
- Жаропонижающее действие.
- Противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **всасывается** из ЖКТ. C_{max} достигается через 1—2 (2,5—3) ч. На 99% **связывается** с белками плазмы. Терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 6—8 ч. При длительном применении **кумуляции** не наблюдается.

Показания

- Болевой синдром различной этиологии (головная, зубная, менструальная, посттравматическая и послеоперационная боль).
- Лихорадка различного происхождения (гипертермия при острых респираторных вирусных инфекциях, других инфекционно-воспалительных заболеваниях).
- Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата (артриты, остеоартриты, тендовагиниты, бурситы, миозиты).

Противопоказания

- Желудочно-кишечные кровотечения.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Беременность (III триместр) и кормление грудью.
- Гиперчувствительность к нимесулиду.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, запивая водой, доза для взрослых — 50—200 мг (в среднем 100 мг) 2 р/сут.

Регистрационное удостоверение:

П №1014987/01-2003 от 19.05.2003



Аспирин кардио[®]
(Aspirin Cardio[®])
 Байер АГ (Германия)

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)
 Антиагреганты (ЛС, влияющие на функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл., п.о., 100 мг и 300 мг

Механизм действия

В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимая ингибция циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов.

Основные эффекты

- Противовоспалительный.
- Обезболивающий.
- Жаропонижающий.
- Антиагрегантный.

Показания

- Профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения).
- Профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения.
- Профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика сонных артерий).
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате большого хирургического вмешательства).

Способ применения и дозы

Внутрь, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Предназначен для длительного применения. Продолжительность терапии определяется индивидуально.

Профилактика при подозрении на острый инфаркт миокарда: 100—200 мг/сут или 300 мг через день (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания).

Профилактика впервые возникшего острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска: 100 мг/сут или 300 мг через день.

Нестабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда, инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, тромбозов и осложнений после хирургических операций или инвазивных исследований: 100—300 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей: 100—200 мг/сут или 300 мг через день.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, к вспомогательным веществам препарата и другим НПВС.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; желудочно-кишечное кровотечение.
- Геморрагический диатез.
- Бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС; «аспириновая» триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты).
- Сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг/нед и более.
- Беременность (I и III триместры).
- Период кормления грудью.
- Детский возраст (до 18 лет).

Предостережения, контроль терапии

- Ацетилсалициловая кислота может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции гиперчувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница).
- Ацетилсалициловая кислота может вызвать кровотечения различной степени выраженности во время и после хирургических вмешательств.
- Ацетилсалициловая кислота в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты).
- Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты.

С осторожностью назначать:

- при подагре и гиперурикемии;
- при наличии в анамнезе:

- язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений;
- почечной и печеночной недостаточности;
- бронхиальной астмы;
- хронических заболеваний органов дыхания;
- сенной лихорадки, полипоза носа;
- аллергических реакций на другие препараты;
- во II триместре беременности;
- в сочетании с метотрексатом в дозе менее 15 мг/нед;
- при дефиците витамина К и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Регистрационное удостоверение:
П № 015400/01 от 16.12.2003

Атенолол (Atenolol)

β_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 25 мг; 50 мг; 100 мг

Механизм действия

Блокируя в малых дозах преимущественно β_1 -адренорецепторы, в т.ч. сердца, уменьшает в кардиомиоцитах стимулированное катехоламинами образование цАМФ, снижает ток Ca^{2+} , оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие.

При применении в средних дозах в отличие от неселективных β -адреноблокаторов оказывает менее выраженное влияние на органы и ткани, содержащие β_2 -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов, матки и др.), и на углеводный обмен; выраженность атерогенного действия как у пропранолола. В меньшей степени оказывает отрицательное батмо-, хроно-, ино- и дромotropное действие. При применении в больших дозах (более 100 мг/сут) блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.
- Не обладает мембраностбилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью (СМА).
- Гипотензивный эффект связан с уменьшением ударного объема и сердечного выброса, активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большее значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и угнетением центральных звеньев симпатической нервной системы. Гипотензивный эффект

продолжается 24 ч; при регулярном приеме стабилизируется к концу 2 нед лечения вследствие уменьшения ОПСС (в первую очередь в связи с уменьшением сердечного выброса восстанавливается барорецепторный депрессорный рефлекс, ослабленный при артериальной гипертензии).

- Антиангинальный эффект определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Урежает ЧСС в покое и при физической нагрузке. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.
- Антиаритмический эффект обусловлен угнетением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел и по дополнительным путям.
- Увеличивает выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда (снижает частоту развития желудочковых аритмий и приступов стенокардии).
- Практически не ослабляет бронходилатирующее действие изопроterenола.
- Отрицательный хронотропный эффект проявляется через 1 ч после приема, достигает максимума спустя 2—4 ч и продолжается до 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ быстрая, но неполная (50—60%), **биодоступность** — 40—50%, водорастворим (растворимость в липидах низкая). $C_{\max}$ достигается через 2—4 ч. Плохо проникает через ГЭБ, проходит через плацентарный барьер и в грудное молоко. Связь с белками плазмы — 6—16%.

Метаболизируется в печени минимально. $T_{1/2}$ — 6—9 ч (увеличивается у пациентов пожилого возраста).

Выводится почками путем клубочковой фильтрации (85—100% в неизменном виде).

Нарушение функции почек сопровождается удлинением $T_{1/2}$ и кумуляцией: при КК ниже 35 мл/мин $T_{1/2}$ составляет 16—27 ч, при КК ниже 15 мл/мин — более 27 ч, при анурии удлиняется до 144 ч (необходимо уменьшение доз). Удаляется при гемодиализе.

Показания**Лечение:**

- Ишемическая болезнь сердца, в т.ч. стенокардия (напряжения, покоя и нестабильная).
- Артериальная гипертензия.
- Гипертензивный криз.
- Проплапс митрального клапана.
- Гиперкинетический кардиальный синдром функционального генеза.
- Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу.
- Эссенциальный и старческий тремор.
- Ажитация и тремор при абстинентном синдроме.

Лечение и профилактика:

- Инфаркт миокарда (острая фаза при стабильных показателях гемодинамики, вторичная профилактика).
- Нарушения сердечного ритма (в т.ч. при общей анестезии, врожденном синдроме удлиненного интервала QT, инфаркте миокарда без признаков сердечной недостаточности, тиреотоксикозе):
 - синусовая тахикардия;
 - пароксизмальная предсердная тахикардия;
 - наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
 - наджелудочковая и желудочковая тахикардия;
 - мерцательная аритмия (трепетание и мерцание предсердий).

В составе комплексной терапии:

- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Феохромоцитомы (только вместе с α -адреноблокаторами).
- Тиреотоксикоз.
- Мигрень (профилактика).

Способ применения и дозы

Внутрь, перед приемом пищи, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Начальная доза 25—50 мг/сут, при необходимости дозу повышают через 1 нед на 50 мг и далее при необходимости до 200 мг, средняя доза — 100 мг/сут.

При ИБС, тахисистолических нарушениях сердечного ритма — 50 мг 1 р/сут.

При остром инфаркте миокарда со стабильными гемодинамическими показателями — через 12 ч повторно 50 мг, далее по 50 мг 2 р/сут в течение 6—9 дней (под контролем АД, ЭКГ, концентрации глюкозы).

При гиперкинетическом кардиальном синдроме назначают по 25 мг/сут.

При КК 10—30 мл/мин назначают по 100 мг через день или 50 мг/сут, при КК менее 10 мл/мин — 50 мг через день или 100 мг 1 раз в 4 дня либо на фоне гемодиализа по 50 мг после каждого сеанса.

У пожилых пациентов начальная однократная доза 25 мг (может быть увеличена под контролем АД, ЧСС).

Назначение более 1 р/сут нецелесообразно, поскольку атенолол действует в течение 24 ч. Повышение суточной дозы свыше 100 мг не рекомендуется, т.к. терапевтический эффект не усиливается, а вероятность развития побочных эффектов возрастает. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Снижение дозы в случае планируемой отмены производящая постепенно, по 1/4 дозы каждые 3—4 дня.

Противопоказания

- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Брадикардия с ЧСС менее 40/мин.
- Острая или хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации).
- Кардиомегалия без признаков сердечной недостаточности.
- Стенокардия Принцметала.
- Артериальная гипотензия (в случае использования при инфаркте миокарда, систолическое АД менее 100 мм рт. ст.).
- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Одновременный прием ингибиторов МАО.

Предостережения, контроль терапии

- Мониторинг больных, принимающих атенолол, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения ежедневно, затем 1 раз в 3—4 мес), содержанием глюкозы крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4—5 мес).
- Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50/мин.
- Примерно у 20% больных стенокардией β -адреноблокаторы неэффективны. Основные причины — тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100/мин) и повышенное конечно-диастолическое давление левого желудочка, нарушающее субэндокардиальный кровоток.
- У курильщиков эффективность β -адреноблокаторов ниже.
- Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (снижают дозу на 25% в 3—4 дня).
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- На время лечения исключить прием этанола.
- Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, нормета-

нефрина и ванилилминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

- У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4—5 мес).
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- При тиреотоксикозе атенолол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику. При сахарном диабете может замаскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня.
- При использовании у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная блокада α -адренорецепторов).
- При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены атенолола.
- Возможно усиление выраженности реакций гиперчувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.
- За несколько дней перед проведением общей анестезии необходимо прекратить прием препарата. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать наркотическое средство с минимальным отрицательным инотропным действием.
- Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1—2 мг).
- Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие β -адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипертензии или брадикардии.
- Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные β -адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных препаратов, но при этом следует строго следить за дозировкой. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.
- В случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50/мин), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и/или почек необходимо уменьшить дозу

или прекратить лечение. Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом β -адреноблокаторов.

- Применение при беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода.

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете;
- при метаболическом ацидозе;
- при гипогликемии;
- при аллергических реакциях в анамнезе;
- при бронхиальной астме;
- при хронической обструктивной болезни легких;
- при компенсированной хронической сердечной недостаточности;
- при облитерирующих заболеваниях периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);
- при феохромоцитоме;
- при печеночной недостаточности;
- при хронической почечной недостаточности;
- при миастении;
- при гипертиреозе;
- при депрессии (в т.ч. в анамнезе);
- при псориазе;
- при беременности;
- в пожилом возрасте;
- в детском возрасте (эффективность и безопасность не определены).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- сердцебиение;
- нарушение проводимости миокарда;
- атриовентрикулярная блокада (вплоть до остановки сердца);
- аритмии;
- ослабление сократимости миокарда;
- развитие (усугубление) сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп; одышка);
- чрезмерное снижение АД;
- ортостатическая гипотензия;
- проявления ангиоспазма (похолодание нижних конечностей, синдром Рейно);
- васкулит;
- боль в груди;
- синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- слабость;
- головокружение;
- головная боль;
- сонливость или бессонница;
- ночные кошмары;
- депрессия;
- беспокойство;
- спутанность сознания или кратковременная потеря памяти;

- галлюцинации;
- ослабление способности к концентрации внимания;
- снижение скорости реакций;
- парестезии в конечностях (у больных с перемежающейся хромотой и синдромом Рейно);
- тремор;
- судороги.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения;
- уменьшение секреции слезной жидкости;
- сухость и болезненность глаз;
- конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- запор или диарея;
- изменения вкуса;
- повышение активности печеночных ферментов;
- гипербилирубинемия;
- дисфункция печени.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа;
- затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов — ларинго- и бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы:

- гипергликемия (у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом);
- гипогликемия (у больных, получающих инсулин);
- гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- сыпь;
- крапивница.

Со стороны кожи и ее производных:

- усиление потоотделения;
- гиперемия кожи;
- обострение симптомов псориаза;
- псориазоподобные кожные высыпания;
- обратимая алопеция.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния);
- агранулоцитоз;
- лейкопения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- боль в спине;
- артралгия.

Со стороны половой системы:

- ослабление либидо;
- снижение потенции.

Другие эффекты:

- влияние на плод — внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия. Частота побочных явлений возрастает при увеличении дозы препарата.

Передозировка

Симптомы: выраженная тяжелая брадикардия, головокружение, чрезмерное снижение АД, обморок, аритмия, желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II—III ст., сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, судороги, затруднение дыхания, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; при нарушении атриовентрикулярной проводимости и/или брадикардии — в/в введение 1—2 мг атропина, эпинефрина или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты I A класса не применяют); при артериальной гипотензии — большой должен находиться в положении Тренделенбурга.

Если нет признаков отека легких, в/в плазмозамещающие растворы, при неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина; при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкогон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — ингаляционно или парентерально — β_2 -адреностимуляторы. Возможно проведение диализа.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций
ГК	Снижение гипотензивного эффекта
Диуретики, нифедипин, гидралазин и другие гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Несовместим (перерыв в лечении между приемом ингибиторов MAO и атенолола должен составлять не менее 14 дней)
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Изменение эффективности, маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактикоидных реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного действия
Лидокаин и ксантины (теофиллин и др.)	Снижение их клиренса и повышение концентрации в плазме, особенно

Группы и ЛС	Результат
	у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Недеполяризующие миорелаксанты	Удлинение их действия
НПВС, эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца
Верапамил, дилтиазем, амиодарон и другие антиаритмические средства	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца
Средства для ингаляционного наркоза, фенитоин при в/в введении	Повышение выраженности кардиодепрессивного действия и риска снижения АД
Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные средства	Усиление угнетения ЦНС

Синонимы

Апо-атенол (Канада), Атегекасл композитум (Германия), Атенобене (Германия), Атенова (Индия), Атенодолл (Республика Македония), Атенол (Италия), Атенолан (Австрия), Атенолол (Болгария), Атенолол (Великобритания), Атенолол (Иран), Атенолол (Кипр), Атенолол (Нидерланды), Атенолол (Польша), Атенолол (Россия), Атенолол (Румыния), Атенолол (Хорватия), Атенолол-ратиофарм (Германия), Атенолол-Акри (Россия), Атенолол-Никомед (Дания), Атенолол-Тева (Израиль), Атордил (Индия), Бетадур (Индия), Бетокард (Индия), Вазкотен (Кипр), Веро-Атенолол (Россия), Катенол (Индия), Принорм (Югославия), Тенолол (Индия), Теноретик (Великобритания), Тенорик (Индия), Тенормин (Великобритания), Хайпотен (Иордания)

Аторвастатин (Atorvastatin)

Статины (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл., п.о., 10 мг и 20 мг

Механизм действия

Аторвастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА редуктазы фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, включая холестерин.

Аторвастатин снижает уровни холестерина и ЛПНП в плазме за счет угнетения синтеза холестерина в печени и увеличения числа рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Основные эффекты

- Снижение концентрации общего холестерина на 30—46%, ЛПНП — на 41—61%, аполипопротеина В — на 34—50% и ТГ — на 14—33%; повышение уровня холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) и аполипопротеина А.
- Дозозависимое снижение уровня ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими препаратами.
- Снижение риска развития ишемических осложнений (в т.ч. смерти от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, — на 26%.
- Действие начинается в течение 2 недель, максимальный эффект наблюдается в течение 4 недель.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая.

Биодоступность — 14%; системная биодоступность с учетом метаболитов, активных в отношении ГМГ-КоА редуктазы, — 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при «первом прохождении» через печень. T_{max} — 1—2 ч. C_{max} у женщин выше на 20%, АUC — ниже на 10%, чем у мужчин. C_{max} у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз, АUC — в 11 раз выше нормы. Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при приеме в вечернее время ниже, чем в утренние часы (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Объем распределения в среднем составляет 381 л, связь с белками плазмы — 98%.

Метаболизируется преимущественно в печени под действием цитохрома P450 3A4 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксированных производных, продуктов β -окисления). In vitro орто- и парагидроксированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА ре-

дуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выводится с желчью после печеночной и/или внепеченочной биотрансформации (не подвергается выраженной кишечно-печеночной циркуляции). $T_{1/2}$ — 14 ч. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА редуктазы благодаря наличию активных метаболитов сохраняется 20—30 ч. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Препарат не выводится в ходе гемодиализа.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия, по Фредриксону тип IIa).
- Комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (по Фредриксону типы IIb и III).
- Дисбеталипопротеинемия (по Фредриксону тип III) (в качестве дополнения к диете).
- Семейная эндогенная гипертриглицеридемия (по Фредриксону тип IV), резистентная к диетическим методам лечения.
- Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия (в качестве дополнения к другой гиполлипидемической терапии, в т.ч. к аутогемотрансфузии очищенной от ЛПНП крови).
- Заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне дислипидемии.
- Вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда и повторной госпитализации по поводу стенокардии.

Способ применения и дозы

Внутрь, в любое время дня, независимо от приема пищи.

Начальная доза — 10 мг 1 р/сут. Изменять дозу следует с интервалом не менее 4 недель. Максимальная суточная доза — 80 мг в 1 прием.

При первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии назначают по 10 мг 1 р/сут. При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии назначают по 80 мг 1 р/сут (снижение содержания ЛПНП на 18—45%).

Перед началом терапии больному необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.

При определении цели лечения можно использовать следующие рекомендации.

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину, США.

При отсутствии у больных определенного атеросклероза сосудов*, 2 или более факторов риска** и исходного уровня холестерина ЛПНП более 190 мг/дл (>4,9 ммоль/л) минимальной целью лечения является снижение холестерина ЛПНП ниже 160 мг/дл (<4,1 ммоль/л).

При отсутствии у больных определенного атеросклероза сосудов*, наличии 2 или более факторов риска** и исходного уровня холестерина ЛПНП 160—190 мг/дл (4,1—4,9 ммоль/л) минимальной целью лечения является снижение холестерина ЛПНП ниже 130 мг/дл (<3,4 ммоль/л).

При наличии у больных определенного атеросклероза сосудов*, наличии или отсутствии 2 или более факторов риска** и исходного уровня холестерина ЛПНП более 130 мг/дл*** (>3,4 ммоль/л) минимальной целью лечения является снижение холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л).

* ИБС или атеросклероз периферических сосудов (включая поражение сонных артерий, сопровождающееся клиническими симптомами).

** Факторы риска развития ишемической болезни сердца: возраст (мужчины >45 лет, женщины >55 лет или ранняя менопауза, при которой не проводится заместительная терапия эстрогенами); случаи раннего развития ишемической болезни сердца у родственников; курение; артериальная гипертензия; подтвержденный уровень холестерина ЛПВП менее 35 мг/дл (<0,91 ммоль/л); сахарный диабет. Следует вычесть один фактор риска, если уровень холестерина ЛПВП составляет более 60 мг/дл (>1,6 ммоль/л).

*** У больных ишемической болезнью сердца с уровнем холестерина ЛПНП от 100 до 129 мг/дл вопрос о назначении лекарственной терапии решается врачом с учетом клинического опыта.

Б. Цели гиполипидемической терапии Европейского общества атеросклероза.

У больных с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение уровня холестерина ЛПНП ниже 115 мг/дл (<3 ммоль/л) и общего холестерина ниже 190 мг/дл (<5 ммоль/л).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Активные заболевания печени (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит).
- Повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза).
- Печеночная недостаточность (степени тяжести А и В по системе Чайлдса—Пуга).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Аторвастатин может вызвать повышение активности сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загрузинных болей.
- Необходимо регулярно контролировать показатели функции печени перед началом лечения, че-

рез 6 и 12 недель после начала применения препарата или после увеличения дозы, а также периодически во время всего периода лечения (до полной нормализации состояния пациентов, у которых уровни трансаминаз превышают нормальные). Повышение показателей «печеночных» трансаминаз наблюдается в основном в первые 3 мес применения препарата. Рекомендуется отменить препарат или снизить дозу при повышении показателей АСТ и АЛТ более чем в 3 раза.

- Следует временно прекратить применение аторвастатина при развитии острой миопатии или при наличии факторов, предрасполагающих к острой почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (тяжелые инфекции, гипотония, оперативные вмешательства, травмы, метаболические, эндокринные или выраженные электролитные нарушения). Больных необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.
- Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции.
- У детей опыт применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут ограничен. Контролируемые исследования у детей не проводились, однако неблагоприятные реакции при применении препарата у 8 детей старше 9 лет при семейной гиперхолестеринемии в дозе до 80 мг/сут в течение 1 года не выявлялись.

С осторожностью назначать:

- при тяжелых нарушениях электролитного баланса;
- при эндокринных и метаболических нарушениях;
- при алкоголизме;
- при заболеваниях печени в анамнезе;
- при артериальной гипотензии;
- при тяжелых острых инфекциях;
- при неконтролируемых судорогах;
- при обширных хирургических вмешательствах;
- при травмах.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота (более 2% случаев);
- рвота;
- изжога;
- запор или диарея;
- метеоризм;
- боль в животе;
- снижение или повышение аппетита;
- сухость во рту;
- отрыжка;
- дисфагия;
- стоматит;
- хейлит;
- эзофагит;
- глоссит;
- гастроэнтерит;
- нарушение функции печени;

- гепатит;
- печеночная колика;
- холестатическая желтуха;
- панкреатит;
- язва двенадцатиперстной кишки;
- кровоточивость десен;
- мелена;
- ректальное кровотечение;
- тенезмы;
- потеря вкусовых ощущений;
- извращение вкуса.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артрит (более 2% случаев);
- артралгия;
- бурсит;
- тендосиновит;
- повышение активности сывороточной КФК;
- миопатия (миалгия, мышечная слабость, мышечный гипертонус);
- миозит;
- рабдомиолиз;
- кривошея;
- контрактуры суставов.

Со стороны нервной системы:

- бессонница (более 2% случаев);
- головокружение (более 2% случаев);
- судороги мышц ног;
- головная боль;
- астенический синдром;
- недомогание;
- сонливость;
- необычные сновидения;
- амнезия;
- парестезии;
- гиперестезия;
- периферическая нейропатия;
- эмоциональная лабильность;
- атаксия;
- паралич лицевого нерва;
- гиперкинезы;
- депрессия;
- обморок;
- паросмия (извращение обоняния по типу обонятельных иллюзий или галлюцинаций).

Со стороны органа зрения:

- амблиопия;
- сухость конъюнктивы;
- нарушение аккомодации;
- кровоизлияния в глаза;
- глаукома.

Со стороны органа слуха:

- звон в ушах;
- глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- боль в груди (более 2% случаев);
- сердцебиение;
- вазодилатация;
- постуральная гипотензия;
- повышение АД;
- стенокардия;
- аритмия.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхит (более 2% случаев);
- ринит (более 2% случаев);
- пневмония;
- диспноэ;
- носовое кровотечение.

Со стороны мочевыделительной системы:

- урогенитальные инфекции (более 2% случаев);
- периферические отеки (более 2% случаев);
- дизурия (поллакиурия, никтурия, недержание мочи или задержка мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание);
- мочекаменная болезнь;
- нефрит;
- альбуминурия;
- гематурия.

Со стороны половой системы:

- вагинальные и маточные кровотечения;
- эпидидимит;
- снижение либидо;
- импотенция;
- нарушение эякуляции.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- ксеродермия;
- потливость;
- экзема;
- себорея;
- фотосенсибилизация;
- экхимозы;
- петехии.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- тромбоцитопения;
- лимфаденопатия.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- контактный дерматит;
- приступы бронхиальной астмы;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- анафилаксия;
- мультиформная экссудативная эритема;
- синдром Стивенса—Джонсона;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны эндокринной системы:

- увеличение массы тела;
- гинекомастия;
- мастодиния;
- гипергликемия;
- гипогликемия.

Другие эффекты:

- обострение подагры;
- флебит.

Передозировка

Лечение: при передозировке показана симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Циклоспорин	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Фибраты	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Эритромицин, кларитромицин	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Противогрибковые препараты (относящиеся к азолам)	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Иммунодепрессивные препараты	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Никотинамид	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме и повышение риска возникновения миопатии
Антациды	Снижение концентрации atorvastatina в плазме крови на 35%
Ингибиторы протеза, ингибиторы цитохрома P450 3A4	Увеличение концентрации atorvastatina в плазме крови
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме крови
Пероральные контрацептивы, содержащие норэтиндрон и этинилэстрадиол	Повышение концентрации данных препаратов в плазме крови
Колестипол	Усиление гиполипидемического эффекта

Синонимы

Липримар (Германия)

**Аценокумарол
(Acenocoumarol)**

Антикоагулянты непрямого действия (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл. 2 мг; 4 мг

Механизм действия

Антагонист витамина К, нарушает синтез протромбина (фактора свертывания крови II), проконвертина (фактора свертывания крови VII), факторов IX и X. Максимум действия — через 24–48 ч после перорального приема. После отмены содержания протромбина восстанавливается на 2–4-й день.

Основные эффекты

- Антикоагулянтное действие.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая, $T_{\max}$ — через 1—8 ч после перорального приема. Связь с белками плазмы — 99%. **Кумулирует** при повторном приеме. **Проникает** через плаценту и секретируется с молоком матери.

Показания

- Профилактика и лечение тромбоза.
- Профилактика и лечение тромбоза.
- Тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда.
- Эмболический инсульт.
- Эмболии различных органов (профилактика и лечение).
- Высокий риск тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Способ применения и дозы

Внутрь. В первый день — однократно 8—16 мг; на второй день — 4—12 мг; на третий день — 6 мг; принимают в одно и то же время. Поддерживающая доза (после снижения величины протромбинового индекса до 50%) — 1—6 мг.

Противопоказания

- Геморрагический диатез.
- Гипокоагуляция.
- Гипопротромбинемия (менее 70%).
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Артериальная гипертензия.
- Злокачественные новообразования.
- Диабетическая ретинопатия.
- Физическое истощение.
- Гипопротромбинемия.
- Гиповитаминоз К и С.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.
- Перикардит.
- Беременность.
- Период лактации.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходим контроль за общим состоянием пациента и изменениями в свертывающей системе крови.

Побочные эффекты**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- диарея;
- мелена.

Аллергические реакции:

- лихорадка;
- кожные высыпания.

Геморрагический синдром:

- кровоточивость десен;
- посттравматическая гематома;

- геморрагии на коже и слизистых оболочках;
- метроррагия;
- геморрагический инсульт;
- гемартроз;
- гематурия.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- некрозы кожи.

Другие эффекты:

- головная боль;
- синдром «отмены» — повышение риска тромбообразования.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, развитие кровотечений (желудочно-кишечных, маточных).

Лечение: дезинтоксикационная терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемии
Фенитоин	Усиление токсического действия фенитоина
ГКС	Усиление ulcerогенного эффекта ГКС
Салицилаты	Повышение эффективности аценокумарола
Барбитураты	Снижение эффективности аценокумарола

Синонимы

Аценокумарол (Польша), Синкумар (Венгрия)

Ацетазоламид (Acetasolamide)

Ингибиторы карбоангидразы (диуретики)

Форма выпуска

Табл. 250 мг

Механизм действия

Ингибирует (обратимо) фермент карбоангидразу в проксимальном извитом канальце нефрона, увеличивает выведение с мочой Na^+ , K^+ , бикарбоната и воды, не влияет на выведение Cl^- , задерживает мочу. Угнетение активности карбоангидразы реснитчатого тела глаза приводит к уменьшению секреции водянистой влаги и снижению внутриглазного давления. Способен также подавлять активность карбоангидразы в мозге.

Основные эффекты

- Оказывает слабое диуретическое действие.
- Тормозит экскрецию аммиака, нарушает КОС (метаболический ацидоз).

- Обладает некоторой противосудорожной активностью. Снижает образование ликвора и внутричерепное давление.
- Длительность действия — до 12 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая, $C_{\max}$ достигается через 2 ч после приема внутрь в дозе 500 мг. **Проникает** через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. Связь с белками плазмы высокая. **Выводится** почками в неизмененном виде (80% через 24 ч).

Показания

- Отечный синдром (слабой и умеренной выраженности, в сочетании с алкалозом).
- Внутричерепная гипертензия.
- Глаукома (первичная и вторичная, острый приступ).
- Эпилепсия (малые эпилептические припадки у детей, редкие абсансы).
- Горная болезнь.
- Болезнь Меньера.
- Тетания.
- Предменструальный синдром.
- Подагра.

Способ применения и дозы

Внутрь.

При отечном синдроме — 250 мг 1—2 р/сут курсами по 5 дней с последующим двухдневным перерывом.

При эпилепсии — 250—500 мг/сут в 1 прием в течение 3 дней, на 4-й день перерыв.

При приступе глаукомы — начальная доза 250—500 мг, затем каждые 6 ч по 250 мг, через 1—2 сут постепенно снижают кратность назначения сначала до 3, затем до 2 р/сут.

Детям 4—12 мес — 50 мг/сут в 1—2 приема, 3—5 лет — 50—125 мг/сут в 1—2 приема, 4—18 лет — 125—250 мг однократно утром.

При хронической глаукоме — по 125—250 мг 1—3 раза через день в течение 5 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Гипокалиемия.
- Ацидоз.
- Гипокортицизм.
- Болезнь Аддисона.
- Уремия.
- Сахарный диабет.
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

- При применении более 5 дней высок риск развития метаболического ацидоза.
- При длительном применении следует контролировать водно-электролитный баланс, картину периферической крови, КОС.

С осторожностью назначать:

- при отеках печеночного и почечного генеза.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- судороги;
- парестезии;
- при длительном применении — дезориентация, нарушение осязания, сонливость.

Со стороны обмена веществ:

- метаболический ацидоз;
- гипокалиемия.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- при длительном применении — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны кожи и ее производных:

- кожный зуд;
- гиперемия кожи.

Со стороны системы крови (при длительном применении):

- гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нефролитиаз;
- гематурия;
- глюкозурия.

Другие эффекты:

- мышечная слабость;
- шум в ушах;
- при длительном применении — аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов, судороги, ступор, кома.

Лечение: необходимо устранение гипогликемии, гипокалиемии и др.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ГК	Повышение риска развития гипокалиемии
Другие диуретики, за исключением кислотообразующих	Усиление мочегонного действия ацетазоламида
Неполяризующие миорелаксанты, препараты наперстянки, салицилаты, эфедрин, карбамазепин	Повышение их токсичности
Кислотообразующие диуретики	Ослабление мочегонного действия ацетазоламида
Барбитураты и противосудорожные средства	Возрастание риска остеомалации
Теофиллин	Усиление мочегонного действия ацетазоламида

Синонимы

Диакарб (Польша), Диакарб (Россия)

Б

Безафибрат (Bezafibrate)

Фибраты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл. 200 мг

Механизм действия

Подавляет синтез холестерина, ингибируя гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, и способствует физиологическому расщеплению атерогенного холестерина и липопротеинов низкой плотности; подавляет синтез триглицеридов. Активируя печеночную и внепеченочную липопротеинлипазу, ускоряет процесс распада богатых триглицеридами липопротеинов и выведение их из плазмы. Улучшает толерантность к глюкозе. Снижает повышенное содержание фибриногена, уменьшает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови.

Основные эффекты

- Снижает концентрацию холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов в плазме крови.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в основном в печени. Попадает в грудное молоко.

Показания

- Гиперлипидемия — преимущественно с гипертриглицеридемией (типы 3, 4, 5 по Фридрихсену), не корригирующаяся специальной диетой и физической нагрузкой (в т.ч. у больных с ожирением, сахарным диабетом).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 0,2 г 3 р/сут. Лечение длительное, при достижении терапевтического эффекта дозу уменьшают до 0,2 г 2 р/сут. При необходимости курс лечения повторяют.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Заболевания печени (за исключением жировой дистрофии).

- Заболевания желчного пузыря.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В процессе лечения необходимо строгое соблюдение диеты, регулярный контроль липидного профиля плазмы, функции желчного пузыря, печени и поджелудочной железы, состояния гемопоэза.

С осторожностью назначать:

- при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ (в т.ч. в анамнезе);
- в период интенсивного роста.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- снижение аппетита;
- ощущение тяжести в эпигастрии;
- диарея;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- повышение литогенного индекса желчи.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- миопатия с ригидностью больших групп мышц;
- рабдомиолиз.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- лейкопения.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция.

Другие эффекты:

- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, боли в животе, боли в мышцах.

Лечение: проведение дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта (требуется коррекция дозы в соответствии со значением протромбинового времени,

Группы и ЛС	Результат
	обычно дозу снижают на 30—50% от средней терапевтической)
Ловастатин и др. ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Повышение риска развития рабдомиолиза

Синонимы

Холестенорм (Франция)

Бендазол (Bendazol)

Вазодилататоры прямого действия (миотропные)

Форма выпуска

Р-р д/ин. 0,5%, 1%

Супп. рект. 2 мг

Табл. 2 мг; 3 мг; 4 мг; 20 мг; 100 мг

Особенность химической структуры

Производное бензимидазола.

Механизм действия

Оказывает непосредственное спазмолитическое действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов и внутренних органов. Облегчает синаптическую передачу в спинном мозге. Иммуностимулирующая активность связана с регуляцией соотношения концентраций цГМФ и цАМФ в иммунных клетках (повышает содержание цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов, секреции ими факторов взаимного регулирования, кооперативной реакции и активации конечной эффекторной функции клеток.

Основные эффекты

- Расширяет сосуды и оказывает непродолжительное (2—3 ч) и умеренное гипотензивное действие.
- Вызывает также расширение (непродолжительное) мозговых сосудов.
- Стимулирует спинной мозг, обладает умеренной иммуностимулирующей активностью, хорошо переносится.

Показания

- Спазм периферических артерий: коронароспазм, гипертензивный криз.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Кишечная колика.
- Почечная и печеночная колики.
- Остаточные явления после перенесенного полиомиелита.
- Периферический паралич лицевого нерва, полиневрит.

Способ применения и дозы

В/в или в/м при гипертензивном кризе — по 3—4 мл 1% или по 6—8 мл 0,5% раствора; при значительно повышенном АД без кризовых симптоматики — по 2—4 мл 1% или по 4—8 мл 0,5% раствора 2—3 р/сут.

Внутрь, по 0,02—0,04 г 2—3 р/сут в течение 3—4 нед. Для лечения заболеваний нервной системы — по 0,005 г (взрослым) 5—10 р/сут или через день. Через 3—4 нед курс лечения повторяют. Последующие курсы проводят с перерывом 1—2 мес; детям до 1 года — 1 мг, 1—3 лет — 2 мг, 4—8 лет — 3 мг, 9—12 лет — 4 мг, старше 12 лет — 5 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- в пожилом возрасте (уменьшение сердечного выброса).

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы (при применении в высоких дозах):

- головокружение;
- головная боль.

Со стороны пищеварительной системы (при применении в высоких дозах):

- тошнота.

Другие эффекты:

- чувство жара;
- потливость;
- аллергические реакции.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Глиофен (Россия), Дибазол (Беларусь), Дибазол (Литва), Дибазол (Молдова), Дибазол (Россия), Дибазол (Украина), Дибазол (Эстония)

Бетак (Betac)

Медокеми Лтд (Кипр)

Бетаксол (Betaxolol)
β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл., п.о., 20 мг, № 30

Механизм действия

Кардиоселективный β₁-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Обладает слабой мембраностабилизирующей ак-

тивностью. Оказывает гипотензивное действие, связанное со снижением минутного объема сердца и уменьшением симпатической стимуляции периферических сосудов.

При применении в терапевтических дозах не оказывает выраженного кардиодепрессивного действия, не влияет на обмен глюкозы, не вызывает задержки натрия и воды в организме. Действие препарата начинается через 1—2 ч, длительность действия — 24 ч.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное действие, связанное со снижением минутного объема сердца и уменьшением симпатической стимуляции периферических сосудов.

Фармакокинетика

Абсорбируется из ЖКТ на 100%. **Биодоступность** — до 90%. $C_{\max}$ в крови достигается через 2—4 ч после перорального приема. **Связывается** с белками плазмы на 55%. **Проницаемость** через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры низкая, выделение с грудным молоком незначительное. **TS** составляет 14—22 ч. **Выделяется** почками (15% в неизмененном виде).

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения и покоя, инфаркт миокарда).
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия и экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза).

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 р/сут, независимо от приема пищи, запивая водой.

Артериальная гипертензия: начальная доза 5—10 мг/сут, при необходимости через 1—2 нед увеличивают до 20 мг. Необходим постоянный контроль частоты сердечных сокращений, при развитии выраженной брадикардии дозу снижают или препарат отменяют. Гипотензивный эффект наступает через 2—5 дней, максимальное действие развивается через 1—2 мес.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Кардиомиопатия.
- Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.).

Регистрационное удостоверение:

П № 014124/01-2002 от 17.06.2002

Бетаксолол (Betaxolol)

β_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 20 мг

Механизм действия и основные эффекты

См. «Атенолол».

В отличие от атенолола обладает незначительной мембраностабилизирующей активностью.

Фармакокинетика

Абсорбция составляет 95—100%, **биодоступность** — 80—90%. Растворимость в липидах умеренная. Связь с белками плазмы — 50%, $C_{\max}$ при пероральном приеме достигается через 2—4 ч. **Проникает** через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. **Метаболизируется** печенью. $T_{1/2}$ — 14—22 ч.

Выводится в основном (более 80%) почками (15% в неизмененном виде). При гемодиализе не удаляется.

$T_{1/2}$ при нарушении функции печени удлиняется на 33%, но клиренс не изменяется; при нарушении функции почек $T_{1/2}$ примерно удваивается (необходимо снижение дозы).

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения.
- Стенокардия покоя.
- Инфаркт миокарда (вторичная профилактика).
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия; аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза.
- Акатизия, вызванная нейролептиками.

Способ применения и дозы

Внутрь (независимо от приема пищи) при артериальной гипертензии в начальной дозе 10 мг 1 р/сут, при необходимости через 7—14 дней — 20 мг.

У пожилых больных начальная доза 5 мг.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на диализе (гемодиализе или перитонеальном), начальная доза 5 мг 1 р/сут, при необходимости через каждые 7—14 дней ее увеличивают на 5 мг до максимальной дозы 20 мг.

Противопоказания

См. «Атенолол».

Предостережения, контроль терапии

См. «Атенолол».

Побочные эффекты

См. «Атенолол».

Передозировка

См. «Атенолол».

Взаимодействие

См. «Атенолол».

Синонимы

Бетак (Кипр), Локрен (Франция)



Бисогамма®
(Bisogamma®)
Верваг Фарма (Германия)

Бисопролол (Bisoprolol)
β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг и 10 мг

Механизм действия

Бисопролол является селективным β-адреноблокатором, избирательно действует на β₁-адренергические рецепторы, обладает эффектом так называемой кардиоселективности, при этом лишен внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующих свойств. Тормозит активность β₂-адренергических рецепторов.

Основные эффекты

- Уменьшает частоту и силу сердечных сокращений.
- Замедляет атриовентрикулярную проводимость.
- Снижает выделение ренина почками.
- Уменьшает тонус гладкой мускулатуры (незначительно).

Фармакокинетика

Всасывание при приеме внутрь из ЖКТ более 90%, независимо от приема пищи. С_{max} в плазме крови достигается через 1—3 ч. **Связывается** белками плазмы крови до 30%. Во время первого прохождения через печень **метаболизируется** до 10% введенной дозы. **Выводится** двумя равноценными путями: 50% превращается в печени в неактивные метаболиты, 50% выводится почками в неизмененном виде. T_{1/2} — 10—12 ч.

Показания

- Лечение артериальной гипертензии.
- Профилактика приступов стенокардии.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, утром натощак или во время завтрака. Дозировка в каждом конкретном случае назначается индивидуально, в соответствии с показателями пульса и терапевтическим эффектом. Начальная доза — 5 мг/сут (при необходимости

до 10 мг/сут). Дальнейшее увеличение дозы допускается только в исключительных случаях. Продолжительность лечения не ограничена по времени и зависит от вида и тяжести заболевания.

Противопоказания

- Клинически выраженная сердечная недостаточность.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Синдром слабости синусового узла.
- Синоатриальная блокада.
- Выраженная брадикардия.
- Артериальная гипотензия.
- Метаболический ацидоз.
- Бронхиальная астма.
- Обструктивные заболевания дыхательных путей.
- Поздние стадии нарушений периферического кровообращения.
- Одновременное назначение ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В).
- Повышенная чувствительность к β-адреноблокаторам или др. компонентам препарата.
- Стенокардия Принцметала.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- У больных с выраженной недостаточностью функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и с тяжелыми поражениями печени суточная доза не должна превышать 10 мг.
- При терапии стенокардии напряжения не следует сразу отменять препарат, дозу необходимо снижать постепенно (в течение 7—10 дней), т.к. резкая отмена может привести к обострению заболевания.
- Продолжительное голодание или интенсивные физические нагрузки могут привести к гипогликемии.
- У больных гипертиреозом прием препарата может маскировать клинические признаки тиреотоксикоза (желудочковая тахикардия, тремор).
- Течение сахарного диабета может обостриться, его латентная форма может проявиться клинически.
- У больных с тенденцией к бронхоспазму может наблюдаться нарушение дыхания.

Регистрационный номер:

№ 014191/01-2002

Бисопролол (Bisoprolol)

β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

Механизм действия и основные эффекты

См. «Атенолол».

При артериальной гипертензии эффект наступает через 2—5 дней, стабильное действие — через 1—2 мес.

Фармакокинетика

Абсорбция 80—90%, прием пищи не влияет на абсорбцию, $C_{\max}$ достигается через 2—4 ч, связь с белками плазмы — 26—33%. Умеренно растворим в липидах; проникаемость через ГЭБ плохая, проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком (менее 2%). **Метаболизируется** в печени (около 50% дозы с образованием неактивных метаболитов), $T_{1/2}$ — 9—12 ч. **Выводится** главным образом почками (около 98%, 50% в неизмененном виде), менее 2% с желчью.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения.
- Инфаркт миокарда (вторичная профилактика).
- Нарушения сердечного ритма:
 - синусовая тахикардия;
 - наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
 - аритмии на фоне пролапса митрального клапана, тиреотоксикоза.

Способ применения и дозы

Внутрь (утром натощак), не разжевывая, 2,5—5 мг однократно. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 р/сут. Максимальная доза для взрослых — 20 мг/сут.

У пациентов с нарушением функции почек при КК менее 20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени суточная доза — 10 мг.

Противопоказания

См. «Атенолол».

Предостережения, контроль терапии

См. «Атенолол».

Побочные эффекты

См. «Атенолол».

Передозировка

См. «Атенолол».

Взаимодействие

См. также «Атенолол».

Группы и ЛС	Результат
Рифампицин	Укорочение $T_{1/2}$
Сульфасалазин	Повышение концентрации бисопролола в плазме

Синонимы

Конкор (Германия), Конкор Кор (Германия), Бисогамма (Германия)

Бретиллия тозилат (Bretylum tosilate)

Антиаритмические ЛС III класса

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 5%

Механизм действия

Оказывает двухфазное действие: сразу после введения стимулирует выход норэпинеффрина из пресинаптических нервных окончаний, что приводит к быстрому (но незначительному) повышению АД и ЧСС и в ряде случаев аритмогенному эффекту. Во второй фазе вызывает стойкое снижение выхода медиатора в синаптическую щель в ответ на стимуляцию нейрона, приводя к химической симпатэктомии сердца и периферической адренергической блокаде, что характеризуется уменьшением ОПСС, АД (ортостатическая гипотензия) и ЧСС.

Антиаритмическое действие обусловлено повышением порога возникновения фибрилляторной активности желудочков, увеличением продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Незначительно влияя на амплитуду потенциала действия (фаза 0) и мембранного потенциала покоя (фаза 4) нормального кардиомиоцита, бретиллия тозилат возвращает эти параметры к норме в случае их патологического изменения. Увеличение длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода происходит без изменения их соотношения. Устраняет аберрантную и re-entry импульсацию, а также снижает различия в уровне возбудимости миокарда.

При инфаркте миокарда препарат уменьшает выраженность различий в длительности потенциала действия между интактными и ишемизированными участками миокарда, увеличивает скорость спонтанной деполяризации синусного узла (в ряде случаев после введения может отмечаться незначительное и нестойкое повышение ЧСС) и скорость внутрижелудочковой проводимости. Обладает некоторым положительным инотропным эффектом.

Гемодинамическое действие не коррелирует с антиаритмической активностью. Антиаритмический эффект в большей степени коррелирует с тканевой концентрацией, чем с сывороточной, в связи с чем концентрация препарата в плазме крови не может быть надежным критерием эффективности при лечении ургентных состояний.

Основные эффекты

- Антиаритмическое действие.
- После в/м инъекции максимальная выраженность гемодинамического (по изменению АД)

действия отмечается через 20—60 мин, наибольшая антиаритмическая активность — устранение фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии — через 20—60 мин и через 20—120 мин соответственно.

- После в/в введения подавление фибрилляции желудочков развивается через 5—10 мин, желудочковой тахикардии и других желудочковых аритмий — через 20—120 мин; длительность действия — 6—24 ч.

Фармакокинетика

$T_{\max}$ после в/м введения — 1 ч. После однократного в/в введения $T_{1/2}$ — 10 ч. **Выводится** преимущественно почками в неизменном виде — 90% за первые 24 ч, еще 10% — в течение последующих 3 дней. При хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ удлиняется до 16—31,5 ч.

Показания

- Фибрилляция желудочков (в т.ч. при рефрактерности к электроимпульсной терапии и лидокаину, возникшей на фоне глубокой гипотермии).
- Остановка сердца вследствие фибрилляции желудочков (ранние стадии реанимационных мероприятий).
- Желудочковая пароксизмальная тахикардия.
- Желудочковые аритмии, вызванные оперативным вмешательством на сердце.
- Желудочковая пароксизмальная тахикардия типа «torsade de pointes» (трепетание желудочков, связанное с удлинением интервала QT на ЭКГ, после лечения хинидином).

Способ применения и дозы

В/в быстро в дозе 5 мг/кг, при неэффективности дозу увеличивают до 10 мг/кг и повторяют инфузию; суммарная доза — 40 мг/кг. Для терапии неугрожающих жизни нарушений желудочкового ритма вводят более медленно, в разведенном виде (для снижения риска появления рвоты). Разводят одной из рекомендованных инфузионных жидкостей в соотношении 1:4 (конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл). Разведенный раствор необходимо вводить первоначально в течение не менее 8 мин (предпочтительнее в течение 15—30 мин) до общей дозы 5—10 мг/кг. Если не удастся купировать аритмию, введение целесообразно повторить через 1—2 ч в той же дозе. Поддерживающая терапия — в/в капельно, со скоростью 1—2 мг/мин или в/м в дозе 5—10 мг/кг в течение 8 мин через 6 ч.

В/м — 5—10 мг/кг, при продолжающейся аритмии — в той же дозе через 1—2 ч, в дальнейшем каждые 6—8 ч.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острое нарушение мозгового кровообращения.

- Артериальная гипертензия.
- Коллапс.
- Стеноз устья аорты.
- Выраженный атеросклероз.
- Легочная гипертензия.
- Феохромоцитома.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Интоксикация сердечными гликозидами.

Предостережения, контроль терапии

- При необходимости использования адренометиков для повышения перфузионного давления в жизненно важных органах проводят тщательное наблюдение за динамикой АД. Гипотензию, возникающую в результате блокады адренергических нейронов, можно предупредить путем ингибирования механизмов захвата норэпинефрина с помощью трициклических антидепрессантов.
- Снижение АД до 75 мм рт. ст. (в положении больного лежа) обычно протекает бессимптомно и требует вмешательства только в том случае, если это сопровождается ухудшением состояния и самочувствия.
- Гиповолемия усугубляет гипотензивное действие бретилия тозилата. Возможность применения у пожилых больных определяется степенью снижения функций сердца и почек (решение принимается с учетом соотношения ожидаемого антиаритмического эффекта и возможного побочного действия).
- При повторных в/м введениях препарата необходимо менять место инъекции, чтобы в одно и то же место вводилось не более 5 мл раствора (опасность развития некроза с последующим фиброзом и атрофией мышечной ткани).
- При использовании в качестве растворителей 5% раствора глюкозы или 0,9% NaCl для в/в вливаний бретилия тозилат не теряет своей активности в течение 24 ч.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота (при быстром в/в введении);
- икота;
- диарея;
- абдоминальные боли.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- слабость;
- головная боль;
- параноидальные психозы;
- эмоциональная лабильность;
- тревожность;
- сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;

- брадикардия;
- аритмогенное действие;
- увеличение частоты желудочковых экстрасистол;
- стенокардия.

Местные реакции:

- некроз тканей в месте в/м инъекции.

Со стороны кожи и ее производных:

- эритематозная сыпь.

Со стороны дыхательной системы:

- затруднение дыхания;
- одышка;
- заложенность носа.

Со стороны органа зрения:

- светобоязнь;
- конъюнктивит.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек.

Другие эффекты:

- гипертермия;
- задержка жидкости в организме;
- болезненность околоушных желез.

Передозировка

Симптомы: повышение АД (кратковременное), снижение АД, головокружение, слабость, головная боль, обмороки.

Лечение: при первоначально наблюдающейся артериальной гипертензии — периферические вазодилататоры короткого действия (натрия нитропруссид), по мере наступления гипотензии — плазмозаменяющие препараты и пресорные амины.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Катехоламины	Повышение чувствительности к вводимым катехоламинам (за счет блокады механизмов их обмена, нейронального захвата и последующей деградации под действием МАО)
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития желудочковой тахикардии (вследствие первоначального высвобождения катехоламинов)
Прокаинамид	Противодействие положительному инотропному эффекту бретилия тозилата и повышение вероятности снижения АД
Хинидин	Противодействие положительному инотропному эффекту бретилия тозилата и повышение вероятности снижения АД

Синонимы

Орнид (Россия)

Бумекаин (Bumecaine)

Антиаритмические ЛС I B класса

Форма выпуска

Р-р д/ин. 0,5%; 1%; 2%

Мазь для наружного применения 5%

Механизм действия

Блокирует натриевые каналы мембран кардиомиоцитов (мембраностабилизирующее действие).

Основные эффекты

- Оказывает антиаритмическое действие при парентеральном применении, при местном применении — обезболивающее действие.

Фармакокинетика

Сведений нет.

Показания

- Желудочковые аритмии (в т.ч. на фоне инфаркта миокарда).
- Интоксикация сердечными гликозидами.
- Купирование желудочковой экстрасистолы на фоне временной или постоянной электростимуляции.
- Воспалительные заболевания полости рта.

Способ применения и дозы

В/в — в дозе 50—100 мг струйно, медленно. При необходимости длительной терапии вводят в дозе 100 мг 2—3 раза, с интервалом между введениями 15—20 мин. Достигнутый противоаритмический эффект поддерживают в/в капельным введением со скоростью инфузии 2—3 мг/мин. Средняя разовая доза составляет 100 мг, суточная — 1,5 г.

Наносят тонким слоем на болезненный участок слизистой оболочки полости рта на 2—5 мин, однократно или двукратно. Максимальная доза мази — 1 г.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Синдром слабости синусового узла у больных пожилого возраста.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Трепетание и мерцание предсердий.
- Декомпенсированный сахарный диабет.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение проводить только в условиях стационара при постоянном контроле основных параметров функционального состояния сердечно-сосудистой системы (частоты сердечных сокращений, сердечного ритма, АД и т.д.).
- Не применять одновременно с хинидином.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- гипотензия, вплоть до коллаптоидного состояния.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- шум в ушах.

Передозировка

Симптомы: нарушения ритма сердца, головокружения, обмороки.

Лечение: симптоматическое, проведение дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Хининидин	Значительно повышается риск жизнеопасных аритмий. Вместе не применять!

Синонимы

Пиромекаин (Россия)

В



Варфарин Никомед (Warfarin Nycomed)

Никомед Дания А/С (Дания)

Варфарин натрия
Антикоагулянты непрямого действия
(ЛС, влияющие на свертывание крови
и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг

Механизм действия

Блокирует в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови: фактора II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертываемости замедляется. Оптимальное действие наблюдается на 3—5-й день от начала применения препарата. Действие прекращается через 3—5 дней после приема последней дозы.

Основные эффекты

- Оказывает антикоагулянтное действие.

Фармакокинетика

Препарат почти полностью **всасывается** из ЖКТ. **Связывается** с белками на 97—99%. Терапевтическая концентрация в плазме составляет 1—5 мкг/мл (0,003—0,015 ммоль/л). Варфарин находится в виде рацемического соединения, при этом в организме человека левовращающий изомер обладает большей активностью, чем правовращающий.

Метаболиты, которые образуются в печени, являются неактивными или слабоактивными соединениями. Они **реабсорбируются** из желчи, при этом левовращающий изомер метаболизируется быстрее. $T_{1/2}$ рацемического варфарина составляет около 40 ч. **Выводится** почками.

Показания

Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов:

- Острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином).
- Послеоперационный тромбоз.
- Повторный инфаркт миокарда.
- В качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикамен-

тозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий.

- Рецидивирующий венозный тромбоз.
- Повторная эмболия легочной артерии.
- Наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой).
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий.
- Вторичная профилактика тромбоза и тромбоемболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Способ применения и дозы

Внутрь, в один прием, в одно и то же время суток, начальная доза 2,5—5 мг/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от результатов определения протромбинового времени или международного нормализованного соотношения (МНО). Пожилым и ослабленным больным обычно назначают более низкие дозы препарата.

Противопоказания

- Беременность.
- Заболевания печени или почек в тяжелой форме.
- Артериальная гипертензия в тяжелой форме.

Предостережения, контроль терапии

- Обязательным условием терапии Варфарином является строгое соблюдение больным приема назначенной дозы препарата.
- Перед началом терапии определяют показатель МНО (соответственно протромбиновому времени с учетом коэффициента чувствительности тромбопластина). В дальнейшем проводят регулярный, каждые 4—8 недель, лабораторный контроль. Продолжительность лечения зависит от клинического состояния больного. Лечение можно отменять сразу.
- При определении для установления индивидуального режима дозирования протромбинового времени и МНО первый показатель должен быть увеличен в 2—4 раза по сравнению с исходным, а второй должен достигать 2,2—4,4 в зависимости от заболевания, опасности тромбоза, риска развития кровотечений и индивидуальных особенностей больного.
- При определении МНО следует учитывать индекс чувствительности тромбопластина и ис-

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

пользовать этот показатель в качестве поправочного коэффициента (1,22 — при использовании отечественного тромбопластина из мозга кролика Неопласт и 1,20 — при использовании тромбопластина фирмы «Рош Диагностика»).

- При протезировании клапанов сердца, остром венозном тромбозе вен или эмболии (на начальных этапах), тромбозе левого желудочка и для профилактики сердечного приступа нужно достигать максимально эффективного противосвертывающего эффекта, показатель МНО должен достигать 2,8—4,5.
- В случае мерцания предсердий и при проведении поддерживающей терапии при тромбозе вен и эмболии добиваются умеренного противосвертывающего эффекта с показателем МНО 2,8—3,0.
- При совместном применении Варфарина с препаратами ацетилсалициловой кислоты показатель МНО должен находиться в пределах 2,0—2,5.
- Больным, которым предстоит хирургическое вмешательство (при высоком риске тромботических или эмболических осложнений), лечение желательно начать за 2—3 дня до операции. В случае острого тромбоза лечение Варфарином следует дополнить назначением гепарина до того момента, пока полностью не проявится эффект от пероральной антикоагулянтной терапии (не ранее чем на 3—5-е сутки лечения).
- Во время беременности препарат не следует назначать в связи с выявленным тератогенным действием, развитием кровотечений у плода и гибелью плода.
- Во время кормления грудью препарат можно применять, т.к. он попадает в материнское молоко в незначительных количествах и не оказывает влияния на свертываемость крови у ребенка. Однако желательно воздержаться от грудного вскармливания в первые 3 дня терапии Варфарином.

С осторожностью назначать:

- при кровотечении любой локализации;
- при нарушении свертываемости крови;
- при тромбоцитопении;
- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- при кровоизлиянии в головной мозг;
- при алкоголизме;
- при нарушении функции почек.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
НПВС	В значительной степени увеличивают опасность кровотечения, что обусловлено их непосредственным действием на механизм свертываемости крови, а также фармакокинетикой. Кроме того, проявляется ингибирующее действие НПВС на гемостатическую функцию тромбоцитов

Группы и ЛС	Результат
Дипиридабол и вальпроевая кислота	Увеличивают опасность кровотечения в связи с ингибирующим действием на гемостатическую функцию тромбоцитов
Диуретики	Ослабляют антикоагулянтное действие в связи с возможным увеличением концентрации факторов свертываемости
Барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Ослабляют антикоагулянтное действие
Слабительные средства	Могут повысить риск развития кровотечения за счет уменьшения нормальной коагуляции или ингибирования факторов свертывания крови и умеренного ингибирования ферментов печени
Витамин К, глутетимид, гризеофульвин, диклоксациллин, коэнзим Q10, миансерин, парацетамол, ретиноиды, рифампицин, сульфалат, феназон, холестриамин	Ослабляют антикоагулянтное действие Варфарина
Аллопуринол, амидарон, анаболические стероиды (алкилированные в положении С-17), гепарин, глибенкламид, глюкагон, даназол, диазоксид, дизопирамид, дисульфирам, изониазид, кетоканазол, кларитромицин, клофибрат, левамизол, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, нилотамид, омепразол, пароксетин, прогланит, противодиабетические средства — производные сульфаниламидов, симвастатин, сульфаниламиды, тамоксифен, тироксин, хинин/хинидин, флювоксамин, флюконазол, фторурацилом, хинолоны, хлоралгидрат, хлорамфеникол, цефалоспорины, циметидин, эритромицин, этакриновая кислота, этанол	Усиливают антикоагулянтное действие Варфарина
Алкоголь	Увеличивается опасность гипопротромбинемии и развития кровотечений

Регистрационное удостоверение:

П № 013469/01-2001

Верапамил (Verapamil)

Блокаторы кальциевых каналов I типа

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 2,5 мг/мл

Табл. 40 мг; 80 мг; 120 мг; 200 мг; 240 мг

Особенность химической структуры

Производное дифенилалкиламина.

Механизм действия

Преимущественно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа клеточных мембран в сердце и гладких мышцах. Блокада поступления Ca^{2+} в клетку приводит, в частности, к уменьшению трансформации заключенной в макроэргических связях АТФ энергии в механическую работу сердца, снижению сократимости миокарда.

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действия. Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, расширением коронарных артерий, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий, ОПСС, постнагрузку на сердце).
- Оказывает вазодилатирующее, отрицательное ино- и хронотропное действия, уменьшает потребность миокарда в кислороде.
- Существенно снижает атриовентрикулярную проводимость, удлиняет период его рефрактерности, подавляет автоматизм синоатриального узла.
- Увеличивает период диастолического расслабления левого желудочка, уменьшает напряжение стенок миокарда.
- Возможно применение в качестве средства для профилактики головной боли сосудистого генеза: препятствует сужению сосудов, возникающему в продромальном периоде; блокада кальциевых каналов может ослаблять или предотвращать реактивное расширение сосудов.
- Ингибирует метаболизм с участием цитохрома Р-450.
- При в/в болюсном введении действие начинается практически сразу после введения (1—5 мин), максимальный эффект развивается через 3—5 мин после в/в введения и продолжается 10—20 мин — гемодинамический эффект и 2 ч — антиаритмический. Начало эффекта при приеме внутрь через 30—90 мин, максимальный эффект развивается через 1,5—2 ч, длительность эффекта составляет 8—10 ч для обычных пероральных форм и 24 ч — для пролонгированных.

- Антиангинальный эффект носит дозозависимый характер, толерантности не возникает.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **абсорбция** составляет более 90%, **биодоступность** — 20—35% (вследствие интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень). При длительном применении в увеличивающихся дозах биодоступность может повышаться.

C_{max} (80—400 нг/мл) при пероральном приеме достигается через 1—2 ч для обычных лекарственных форм, 5—9 ч — для пролонгированных форм. Связь с белками плазмы — 90%. **Проникает** через плацентарный барьер и в грудное молоко (в незначительном количестве). Быстро **метаболизируется** в печени путем N-деалкилирования и O-деметилирования, распадаясь на ряд метаболитов (12). Накопление препарата и его метаболитов в организме объясняет усиление действия при курсовом лечении. Наиболее значимый метаболит — фармакологически активный норверапамил (имеет 20% гипотензивной активности верапамила).

$T_{1/2}$ при пероральном применении составляет 3—7 ч при однократном приеме, 4—12 ч — при длительном применении (в связи с насыщением ферментных систем печени и повышением плазменной концентрации $T_{1/2}$ увеличивается), для пролонгированных форм — 11 ч. $T_{1/2}$ при в/в введении — двухфазный: около 4 мин — ранний и 2—5 ч — конечный. **Выводится** 70% почками (3—5% в неизменном виде), 16—25% — с желчью. Не выводится при гемодиализе.

Показания

- Стенокардия (в т.ч. напряжения, Принцметала).
- Суправентрикулярная тахикардия (в т.ч. пароксизмальная).
- Синусовая тахикардия.
- Предсердная экстрасистолия.
- Мерцательная аритмия (трепетание и фибрилляция предсердий).
- Артериальная гипертензия.
- Гипертензивный криз (в/в введение).
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Первичная легочная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь по 40—80 мг 3 р/сут (для лекарственных форм обычной продолжительности действия) — при стенокардии и суправентрикулярной тахикардии в 3 приема, при артериальной гипертензии — в 2 приема, суточная доза при артериальной гипертензии — до 480 мг, при гипертрофической кардиомиопатии — до 720 мг.

Детям при артериальной гипертензии — 10 мг/кг/сут (в несколько приемов), при суправентрикулярной аритмии (до 2 лет) — по 20 мг 2—3 р/сут. Суточная доза детям в возрасте до

5 лет — 40—60 мг, для детей от 6 до 14 лет — 80—360 мг (за 3—4 приема).

Для пролонгированных форм дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания. При артериальной гипертензии — взрослым 240 мг утром. При необходимости медленного снижения АД рекомендуемая начальная доза составляет 120 мг 1 р/сут (утром). Повышение дозы следует проводить после 2 нед приема препарата. Дозу увеличивают до 480 мг/сут (по 1 табл. утром и вечером, с промежутком около 12 ч между приемами). При длительной терапии суточная доза не должна превышать 480 мг. Превышение дозы возможно только на очень короткое время под тщательным контролем.

Таблетки, драже, капсулы принимать, не рассасывая и не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, предпочтительно перед приемом пищи или сразу после еды.

В/в струйно для купирования пароксизмальных нарушений сердечного ритма или гипертензивного криза вводят (содержимое ампулы разводят 0,9% раствором NaCl) медленно (в течение 2—5 мин со скоростью 5 мкг/кг/мин) в дозе 5—10 мг под контролем АД, ЧСС и ЭКГ. При отсутствии эффекта возможно повторное введение через 20—30 мин в той же дозе. В качестве поддерживающей терапии возможно в/в капельное введение (инфузионный раствор готовят из расчета 5 мг верапамила на 150 мл 0,9% раствора NaCl, 5% раствора декстрозы или раствора Рингера).

Разовая доза верапамила для грудных детей при в/в введении составляет 0,75—2 мг, для детей в возрасте 1—5 лет — 2—3 мг, для детей в возрасте 6—14 лет — 2,5—3,5 мг. При гипертензивном кризе детям сначала вводят в/в капельно со скоростью 0,05—0,1 мг/кг/ч. Если эта доза недостаточна, через 30—60 мин дозу увеличивают. Средняя суточная доза — 1,5 мг/кг.

Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью суточная доза не должна превышать 120 мг.

Противопоказания

- Тяжелая артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, сердечная недостаточность (в т.ч. при инфаркте миокарда левожелудочковая недостаточность), кардиогенный шок (за исключением аритмического).
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла (кроме больных с кардиостимулятором).
- Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором).
- Гиперчувствительность.

- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- При лечении необходим контроль функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, содержания глюкозы и электролитов в крови, ОЦК и диуреза.
- Не рекомендуется прекращать лечение внезапно.
- У новорожденных и грудных детей отмечались тяжелые гемодинамические эффекты.
- У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$.
- Может удлинять интервал PQ при концентрации в плазме выше 30 нг/мл.

С осторожностью назначать:

- при атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- при брадикардии;
- при выраженном стенозе устья аорты;
- при легкой или умеренной артериальной гипотензии;
- при желудочковой тахикардии с расширением комплекса QRS;
- при нарушении нервно-мышечной передачи;
- при печеночной недостаточности;
- при почечной недостаточности;
- в пожилом и детском возрасте;
- на фоне действия β -адреноблокаторов.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- чрезмерное снижение АД;
- сердечная недостаточность;
- тахикардия;
- обморок;
- периферические отеки (лодыжек, стоп и голеней), гиперемия кожи лица;
- редко — стенокардия вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий), аритмия (в т.ч. мерцание и трепетание желудочков); при быстром в/в введении — атриовентрикулярная блокада III ст., асистолия, коллапс.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- тревожность;
- заторможенность;
- повышенная утомляемость;
- общая слабость;
- сонливость;
- депрессия;
- экстапиримидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания).

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- запор (редко диарея) у 17—42% больных;

- гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность);
- повышение аппетита;
- повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- кожная сыпь;
- мультиформная экссудативная эритема;
- синдром Стивенса—Джонсона.

Со стороны системы крови:

- редко — агранулоцитоз, тромбоцитопения (бессимптомная).

Другие эффекты:

- артрит;
- транзиторная слепота;
- увеличение массы тела;
- редко — гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея;
- отек легких.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, атриовентрикулярная и синоатриальная блокада, асистолия, выраженное падение АД, сердечная недостаточность, шок.

Лечение: при раннем выявлении — промывание желудка, активированный уголь; при нарушении ритма и проводимости — в/в изопреналин, норэпинефрин, атропин, 10—20 мл 10% раствора кальция глюконата, искусственный водитель ритма; в/в инфузия плазмозамещающих растворов. Для повышения АД у больных гипертрофической кардиомиопатией назначают только β -адреностимуляторы (фенилэфрин); не следует применять изопреналин и норэпинефрин. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Барбитураты, никотин	Снижение концентрации верапамила в крови, уменьшение выраженности антиангинального, гипотензивного и антиаритмического действия
β -адреноблокаторы	Усиление отрицательного инотропного эффекта, увеличение риска возникновения нарушений АВ-проводимости, брадикардии (введение верапамила и β -адреноблокаторов необходимо проводить с интервалом в несколько часов)

Группы и ЛС	Результат
Вальпроевая кислота, карбамазепин, празозин	Повышение концентрации в крови этих ЛС
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Ингаляционные анестетики	Повышение риска развития брадикардии, атриовентрикулярной блокады, сердечной недостаточности
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Периферические миорелаксанты	Усиление их эффекта
Препараты кальция	Снижение эффекта верапамила
Препараты лития	Усиление нейротоксичности
Прокаинамид, хинидин	Повышение риска значительного удлинения интервала QT
Рифампицин	Снижение концентрации верапамила в крови
Сердечные гликозиды	Повышение их концентрации в крови (требует тщательного мониторинга и снижения их дозы)
Симпатомиметики, эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Теofilлин, хинин, циклоспорин	Повышение концентрации в крови этих ЛС
Флекаинид	Суммация отрицательного инотропного эффекта (вплоть до смертельного исхода), не следует назначать в течение 48 ч до или 24 ч после применения верапамила
Циметидин	Увеличение биодоступности верапамила почти на 40—50% (за счет снижения печеночного метаболизма), в связи с чем может возникнуть необходимость уменьшения дозы последнего

Синонимы

Ацупамил (Германия), Веракард (Норвегия), Верамил (Индия), Верапамил (Беларусь), Верапамил (Великобритания), Верапамил (Венгрия), Верапамил (Германия), Верапамил (Индия), Верапамил (Италия), Верапамил (Македония), Верапамил (Россия), Верапамил (США), Верапамил (Украина), Верапамил (Хорватия), Верапамил (Швейцария), Верапамил (Югославия), Верапелене (Австрия), Верогалид ЕР (Чешская Республика), Веромил (Россия),

Данистол (Франция), Изоптин (Германия), Изоптин (Турция), Каверил (Кипр), Лекоптин (Словения), Тарка (Германия), Фаликард (Германия), Финоптин (Финляндия), Фламон (Швейцария)



**Верошпирон
(Verospiron)**
Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Спиринолактон (Spironolactone)
Диуретики

Форма выпуска и состав

Табл. 25 мг, № 20

1 табл. содержит:

активное вещество: спинолактон 25 мг;
вспомогательные вещества: силикон коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, кукурузный крахмал, лактоза моногидрат

Механизм действия

Верошпирон является калий-, магнийсберегающим диуретическим средством, его активное вещество — спинолактон конкурентно ингибирует синтез альдостерона. В дистальных почечных канальцах препарат усиливает выделение натрия и воды, уменьшает выведение калия.

Верошпирон может применяться изолированно или в комбинации с петлевыми диуретическими средствами.

Основные эффекты

- Оказывает диуретическое действие, проявляющееся обычно на 3—5-й день лечения.
- Обладает умеренно выраженным гипотензивным действием, проявляющимся обычно на 2—3-й неделе лечения. Гипотензивный эффект не зависит от уровня ренина в плазме крови и не проявляется при нормальном АД.

Показания

- Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме.
- Эссенциальная гипертензия у взрослых.
- Асцит.
- Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма.
- Профилактика гипокалиемии при лечении салуретиками.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

Взрослые могут принимать суточную дозу в один или несколько приемов.

Обычно начальная доза составляет 50—100 мг/сут, поддерживающая — 100—200 мг.

Максимальная суточная доза — 400 мг. При сердечной недостаточности лечение следует начинать с 25 мг/сут.

Противопоказания

- Болезнь Аддисона.
- Острая почечная недостаточность.
- Значительное снижение выделительной функции почек.
- Анурия.
- Гиперкалиемия.
- Повышенная чувствительность к препарату.
- Беременность и кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- Необходимо исключить или ограничить прием пищи, богатой калием (картофель, абрикосы, изюм, томатный сок и т.д.), а также лекарственных средств, содержащих калий.

Побочные эффекты

- Желудочно-кишечные расстройства.
- Тошнота.
- Головокружение.
- Слабость.
- Гинекомастия.
- Доброкачественные новообразования молочной железы.
- Лейкопения.
- Тромбоцитопения.
- Нарушения электролитного баланса.
- Гиперкалиемия.

Регистрационное удостоверение:

№ 012681/01-2001 от 14.02.2001

Винкамин (Vincamine)

Вазодилататоры прямого действия (миотропные)

Форма выпуска

Табл. 20 мг

Особенность химической структуры

Алкалоид растения барвинка малого (Vincaminor L.), семейства кутровых.

Механизм действия

Прямо действует на гладкие мышцы сосудов, обладая наибольшей тропностью к сосудам мозга. Ингибируя фосфодиэстеразу, повышает внутриклеточное содержание цАМФ, что сопровождается расширением сосудов. Повышает утилизацию глюкозы, оксигенацию ткани мозга.

Основные эффекты

- Оказывает спазмолитическое, гипотензивное и седативное действия.

- Улучшает мозговое и коронарное кровообращение, снабжение клеток кислородом, снижает ОПСС.
- Уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови.
- Повышает умственную работоспособность, облегчает запоминание.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и высокая. **Биодоступность** — 70%. $C_{\max}$ достигается через 1 ч. **Метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 5 ч. **Выводится** в основном почками.

Показания

- Цереброваскулярная недостаточность.
- Состояние после ишемического инсульта.
- Посткоммоционная черепно-мозговая гипертензия.
- Неврогенная тахикардия.
- Головокружение, снижение концентрации внимания, памяти и интеллектуальных способностей у пациентов пожилого возраста (атеросклероз сосудов головного мозга, диабетическая ангиопатия, последствия нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма).
- Климакс у женщин.
- Нарушения зрения, слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения сосудистого генеза.
- Ослабление памяти, рассеянность, ухудшение речи, нарушения координации движений при психических заболеваниях (в составе комбинированной терапии).
- Мигрень.
- Замедленное развитие интеллектуальных способностей у детей и подростков.

Способ применения и дозы

Внутри (независимо от приема пищи) по 20—40 г 3 р/сут в течение 10 дней. Кратность можно

увеличить до 4 р/сут, а длительность лечения — до 30 дней. Поддерживающую дозу — 20 мг 1—2 р/сут — можно принимать длительно.

При необходимости в/в капельно или в/м по 15 мг 1—2 р/сут.

Детям 6 лет и старше — внутрь в форме сиропа по 5 мг 3 р/сут, в/в капельно или в/м — по 7,5 мг 2 р/сут.

Противопоказания

- Тяжелая ишемическая болезнь сердца.
- Артериальная гипотензия.
- Опухоль головного мозга.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Следует соблюдать осторожность при назначении больным, перенесшим инфаркт миокарда, а также пациентам с аритмиями.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- тахикардия.

Другие эффекты:

- аллергические реакции (в т.ч. кожная сыпь).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиагреганты	Усиление их действия
Гипотензивные средства	Усиление их действия

Синонимы

Винканор (Россия), Винкапан (Болгария), Винкатор (Венгрия), Оксибрал (Египет)

Г

**Галлопамил
(Gallopamil)**

Блокаторы кальциевых каналов I типа

Форма выпуска

Табл. 50 мг; 100 мг

Особенность химической структуры

Производное дифенилалкиламина.

Механизм действия

См. «Верапамил».

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действия.
- Уменьшает внутриклеточное содержание Ca^{2+} в клетке, расширяет коронарные и периферические сосуды, увеличивает коронарный и коллатеральный кровотоки в ишемизированных зонах миокарда. Снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости миокарда и урежения ЧСС.
- Периферическая вазодилатация не приводит к возрастанию фракции выброса левого желудочка и сердечного выброса, что может быть объяснено отрицательным инотропным эффектом. Обладает прямым угнетающим действием на синоатриальный узел, вызывает брадикардию. Не влияет на время восстановления синусового узла и внутрипредсердную проводимость (кроме случаев синдрома слабости синусового узла).
- Угнетает проведение по атриовентрикулярному узлу и удлиняет его рефрактерность, облегчает проведение по дополнительным путям в антеградном направлении.
- Снижает сопротивление почечных сосудов.
- Действие развивается через 1—2 ч, длительность — 6—12 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — 90%, **биодоступность** — 15%, связь с белками плазмы — 85—90%, время наступления C_{max} при пероральном приеме — 1—2 ч, C_{max} в плазме — 25 нг/мл, имеет эффект «первого прохождения» через печень, $\text{T}_{1/2}$ — 4—5 ч. **Выводится** почками, печенью. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер, а также секрция с материнским молоком — низкие.

Показания

- Стенокардия (в т.ч. Принцметала).
- Бессимптомная ишемия миокарда.
- Артериальная гипертензия.
- Мерцательная аритмия (трепетание и фибрилляция предсердий).
- Наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия.
- Инфаркт миокарда (вторичная профилактика).

Способ применения и дозы

Внутрь по 50 мг 2—4 р/сут с интервалами не менее 6 ч (во время или сразу после еды). Средняя терапевтическая разовая доза — 50 мг, средняя терапевтическая суточная доза — 150 мг, максимальная разовая доза — 100 мг, максимальная суточная доза — 400 мг.

У пожилых пациентов рекомендуется использовать более низкие дозы, при печеночной недостаточности требуется уменьшение дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая сердечная недостаточность II—III ст. (фракция выброса левого желудочка менее 30%).
- Сердечная недостаточность независимо от степени тяжести в условиях терапии β -адреноблокаторами.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синдром слабости синусового узла.
- Мерцание или трепетание предсердий при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Выраженная брадикардия.
- Аортальный стеноз.
- Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.
- Дигиталисная интоксикация.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходимо динамическое наблюдение за больным, контроль АД, ЭКГ. При появлении побочных эффектов — уменьшить дозу вплоть до отмены.

- Перед присоединением к терапии, содержащей β -адреноблокаторы или дигопирамид, рекомендуется госпитализация больного.

С осторожностью назначать при:

- атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- брадикардии;
- остром инфаркте миокарда;
- дисфункции печени и/или почек.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД;
- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- сердечная недостаточность;
- при мерцании или трепетании предсердий на фоне синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта — увеличение частоты желудочковых сокращений;
- отеки лодыжек и голеней;
- гиперемия кожи лица.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- атонический запор;
- повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ;
- внутрипеченочный холестаз;
- гингивит (через 1—2 мес постоянного приема), гиперплазия десен (при длительном применении).

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- заторможенность;
- повышенная утомляемость;
- сонливость.

Аллергические реакции:

- зуд кожи;
- крапивница.

Другие эффекты:

- в очень редких случаях — гинекомастия у пожилых больных.

Передозировка

См. «Верапамил».

Взаимодействие

См. «Верапамил».

Синонимы

Прокорум (Германия), Прокорум ретард (Германия)

Гемфиброзил (Gemfibrozil)

Фибраты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл. 300 мг

Табл., п.о., 600 мг

Капс. 300 мг

Механизм действия

Основным механизмом действия препарата является активация липопротеинлипазы. Снижает концентрацию в крови триглицеридов, общего холестерина, ЛПОНП и в меньшей степени — ЛПНП. Снижает образование триглицеридов в печени, ингибирует синтез ЛПОНП и увеличивает их клиренс. Увеличивает образование ЛПВП.

Основные эффекты

- Снижает концентрацию в крови ТГ, общего холестерина, ЛПОНП и ЛПНП (в меньшей степени).
- Начало действия — через 2—5 дней.
- Максимальный терапевтический эффект развивается через 4 нед.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается при приеме внутрь. $T_{\max}$ — 1—2 ч. $T_{1/2}$ после однократной дозы — 1,5 ч, после многократных доз — 1,3 ч. В основном выводится почками (70%) в неизменном виде, 6% — с желчью.

Показания

- Гиперлипотеинемия (II Б, IV и V типов), не корригирующаяся специальной диетой и физической нагрузкой, при наличии других факторов риска.
- Вторичная гиперлипотеинемия, обусловленная сахарным диабетом, подагрой, гипотиреозом.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой, по 0,6 г 2 р/сут (утром и вечером) или по 0,9 г 1 раз (вечером). Максимальная суточная доза — 1,5 г. Курс лечения — несколько месяцев, при необходимости его повторяют.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Первичный билиарный цирроз печени.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В процессе лечения необходим систематический контроль за содержанием липидов в крови (при неэффективности лечения в течение 3 мес показана отмена). Обязательно соблюдение специальной гипохолестериновой диеты.
- При длительном лечении необходим систематический контроль картины периферической крови и показателей функции печени (при значительном отклонении функциональных печеночных проб от нормы лечение приостанавливают до их нормализации).
- В случае пропуска очередной дозы необходимо принять ее как можно скорее, но не удваивать, если наступило время следующей дозы.

- При появлении болей в мышцах следует исключить наличие миозита (включая определение КФК). В случае его обнаружения лечение отменяют.

С осторожностью назначать:

- при печеночной недостаточности;
- при хроническом холецистите;
- при тяжелой форме хронической почечной недостаточности;
- при обнаружении холелитиаза лечение прекращают.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- снижение аппетита;
- изжога;
- тошнота;
- рвота;
- абдоминальные боли;
- метеоризм;
- диарея или запор;
- гипербилирубинемия;
- повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ;
- холелитиаз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечная слабость;
- миозит;
- миалгия;
- миастения;
- рабдомиолиз;
- артралгия;
- синовит.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- анемия;
- гипоплазия костного мозга.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- обмороки;
- парестезии;
- сонливость;
- депрессия;
- утомляемость.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо;
- снижение потенции.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- дерматит.

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, признаки миопатии.

Лечение: проведение дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ловастатин	Возникновение тяжелой миопатии и острой почечной недостаточности
Урсодеоксихолевая и хенодеоксихолевая кислоты	Снижение эффекта этих кислот вследствие увеличения экскреции холестерина с желчью
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта
Гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	Усиление гипогликемизирующего эффекта
Контрацептивные средства	Нарушение жирового обмена

Синонимы

Гемфиброзил (Россия), Иполипид (Кипр), Регулип (Египет)

Гепарин натрий (Heparin-sodium)

Нефракционированные гепарины
(антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р д/ин. 5000 ЕД/мл

Мазь для наружного применения

Механизм действия

Замедляет образование фибрина. Механизм действия гепарина основан прежде всего на связывании его с антитромбином III, служащим физиологическим ингибитором активированных факторов свертывания крови: тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa.

Особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X.

Основные эффекты

- Антикоагулянтное действие.

Фармакокинетика

После п/к введения T_{max} — 4–5 ч. С белками плазмы связывается до 95% гепарина, объем распределения очень маленький — 0,06 л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильной связи с белками плазмы). **Не проникает** через плаценту и в грудное молоко. Интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (клет-

ками РЭС), концентрируется в печени и селезенке.

При ингаляционном способе введения поглощается альвеолярными макрофагами, эндотелием капилляров, больших кровеносных и лимфатических сосудов: эти клетки являются основным местом депонирования гепарина, из которого он постепенно высвобождается, поддерживая необходимую концентрацию в плазме.

Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина на более поздних этапах. Участие в метаболизме тромбоцитарного фактора 4 (антигепаринового фактора), а также связывание гепарина с системой макрофагов объясняет быструю биологическую инактивацию и кратковременность действия. Десульфатированные молекулы под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты. $T_{1/2}$ — 1—6 ч (в среднем 1,5 ч); увеличивается при ожирении, печеночной и/или почечной недостаточности; уменьшается при легочной эмболии, инфекциях, злокачественных опухолях.

Выделяется почками, преимущественно в виде неактивных метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение (до 50%) в неизмененном виде. Не выводится посредством гемодиализа. Продолжительность терапевтического эффекта — 6—12 ч

Показания

- Тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия легочной артерии (в т.ч. при заболеваниях периферических вен).
- Тромбоз коронарных артерий.
- Тромбофлебиты.
- Нестабильная стенокардия.
- Острый инфаркт миокарда.
- Мерцательная аритмия (в т.ч. сопровождающаяся эмболизацией).
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром).
- Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции.
- Тромбоз почечных вен.
- Гемолитико-уремический синдром.
- Митральный порок сердца (профилактика тромбообразования).
- Бактериальный эндокардит.
- Гломерулонефрит.
- Волчаночный нефрит.
- Профилактика свертывания крови во время операций с использованием экстракорпоральных методов кровообращения.
- Проведение гемодиализа, гемосорбции, перитонеального диализа, цитафереза, форсированного диуреза.
- Промывание венозных катетеров.

Способ применения и дозы

Назначают в виде непрерывной в/в инфузии или регулярных в/в инъекций, а также п/к (в область живота). С профилактической целью — п/к, по 5000 МЕ/сут, с интервалами в 8—12 ч. Обычным местом для п/к инъекций является переднелатеральная стенка живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или бедра), при этом используют тонкую иглу, которую следует вводить глубоко, перпендикулярно, в складку кожи, удерживаемую между большим и указательным пальцами до окончания введения раствора. Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы). Первую инъекцию необходимо осуществлять за 1—2 ч до начала операции; в послеоперационном периоде вводить в течение 7—10 сут, в случае необходимости — более длительное время.

Начальная доза гепарина, вводимого в лечебных целях, обычно составляет 5000 МЕ и вводится в/в, после чего лечение продолжают, используя в/в инфузии. Поддерживающие дозы определяются в зависимости от способа применения: при непрерывной в/в инфузии назначают по 1000—2000 МЕ/ч (24 000—48 000 МЕ/сут), разводя гепарин в 0,9% растворе NaCl; при периодических в/в инъекциях назначают по 5000—10 000 МЕ гепарина каждые 4 ч.

Дозы гепарина при в/в введении подбирают так, чтобы активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) было в 1,5—2,5 раза больше контрольного. При п/к введении малых доз (5000 МЕ 2—3 р/сут) для профилактики тромбообразования регулярного контроля АЧТВ не требуется, т.к. оно увеличивается незначительно. Непрерывная в/в инфузия является более эффективным способом применения гепарина, чем его п/к введение, так как обеспечивает более стабильную гипокоагуляцию и реже вызывает кровотечения. При проведении экстракорпорального кровообращения гепарин вводят в дозе 140—400 МЕ/кг или по 1500—2000 МЕ на 500 мл крови. При гемодиализе вначале вводят в/в 10 000 МЕ, затем в середине процедуры — еще 30 000—50 000 МЕ. Для лиц пожилого возраста, особенно женщин, дозы должны быть снижены. Детям препарат вводят в/в капельно: в возрасте 1—3 мес — 800 МЕ/кг/сут, 4—12 мес — 700 МЕ/кг/сут, старше 6 лет — 500 МЕ/кг/сут под контролем АЧТВ.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к гепарину.
- Заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения, васкулит и др.).
- Кровотечение.
- Аневризма мозговой артерии или расслаивающаяся аневризма аорты.
- Геморрагический инсульт.
- Антифосфолипидный синдром.
- Травма (особенно черепно-мозговая).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.
- Цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода.
- Менструация.
- Угрожающий выкидыш.
- Роды (в т.ч. недавние).
- Недавно проведенные хирургические вмешательства на глазах, мозге, предстательной железе, печени и желчных путях.
- Состояние после пункции спинного мозга.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Гепарин нельзя вводить в/м, т.к. возможно образование гематом в месте введения.
- Раствор гепарина может приобрести желтый оттенок, что не меняет его активности или переносимости.
- При назначении гепарина в лечебных целях его доза подбирается в зависимости от значения АЧТВ.
- Во время применения гепарина не следует вводить в/м другие ЛС и проводить биопсию органов. Для разведения гепарина используют только физиологический раствор.
- Хотя гепарин не проникает в грудное молоко, назначение его кормящим матерям в отдельных случаях вызывало быстрое (в течение 2—4 нед) развитие остеопороза и повреждение позвоночника у грудного ребенка.

С осторожностью назначать:

- страдающим поливалентной аллергией (в т.ч. бронхиальной астмой), артериальной гипертензией, сахарным диабетом;
- при стоматологических манипуляциях;
- при эндокардите, перикардите;
- при внутриматочной контрацепции;
- при активном туберкулезе;
- при лучевой терапии;
- при печеночной недостаточности;
- при хронической почечной недостаточности;
- в пожилом возрасте (старше 60 лет, особенно женщины).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- снижение аппетита;
- рвота;
- диарея;
- увеличение активности трансаминаз;
- кровотечения из ЖКТ.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головные боли;
- раздражение.

Аллергические реакции:

- гиперемия кожи;

- лекарственная лихорадка;
- крапивница;
- ринит;
- кожный зуд и ощущение жара в подошвах;
- бронхоспазм;
- коллапс;
- анафилактический шок;
- эритема.

Местные реакции:

- гематомы и изъязвления в месте введения;
- кровотечение в месте введения;
- некроз кожи.

Со стороны кожи и ее производных:

- преходящая алопеция.

Со стороны системы гемостаза:

- артериальные тромбозы, сопровождающиеся развитием гангрены, инфаркта миокарда, инсульта;
- кровотечения из мочевых путей;
- кровотечения из операционных ран;
- кровоизлияния в надпочечники, желтое тело, ретроперитонеальное пространство.

Другие эффекты:

- гипоальдостеронизм.

Передозировка

Симптомы: признаки кровотечения.

Лечение: при малых кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина, достаточно прекратить его применение. При обширных кровотечениях избыток гепарина нейтрализуют протамин сульфатом (1 мг протамина сульфата на 100 МЕ гепарина). Надо иметь в виду, что гепарин быстро выводится, и если протамина сульфат назначен через 30 мин после предыдущей дозы гепарина, то нужно ввести только половину необходимой дозы; максимальная доза протамина сульфата составляет 50 мг. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антибиотики	Усиление действия гепарина
НПВС	Усиление действия гепарина
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия гепарина
Средства, блокирующие канальцевую секрецию	Усиление действия гепарина
ГКС	Усиление действия гепарина
Дипиридамол и другие средства, снижающие агрегацию тромбоцитов	Усиление действия гепарина
Антигистаминные средства	Ослабление действия гепарина

Группы и ЛС	Результат
Фенотиазины	Ослабление действия гепарина
Сердечные гликозиды	Ослабление действия гепарина
Никотиновая кислота	Ослабление действия гепарина
Этакриновая кислота	Ослабление действия гепарина
Алкалоиды спорыньи	Ослабление действия гепарина
Тироксин	Ослабление действия гепарина
АКТГ	Ослабление действия гепарина
Щелочные аминокислоты и полипептиды	Ослабление действия гепарина
Протамин	Ослабление действия гепарина

Синонимы

Гепарин (Россия), Гепарин натрий (Россия), Гепарин натрий (Беларусь), Гепарин натрий (Югославия), Гепарин натрий/ Бензокаин/ Бензони-
котиновая кислота (Россия)

Гепариноид (Heparinoid)

Антикоагулянты прямого действия
(ЛС, влияющие на свертывание крови
и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Эмульгель для наружного применения 1%
Мазь для наружного применения 100 ЕД/мг

Механизм действия

Стимулирует синтез простаглицлина в стенке сосуда. Повышает проницаемость сосудов. Оказывает местное противотромботическое действие. Улучшает реологические свойства крови, активирует процесс фибринолиза, оказывает анти-
тромботическое действие. Снижает содержание липидов в крови. Способствует восстановлению поврежденной соединительной ткани, хрящевых клеток, смазочной способности суставной жидкости.

Основные эффекты

- Прямое антикоагулянтное действие.
- Противовоспалительное действие.
- Снижение содержания холестерина, ТГ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП.

Фармакокинетика

Данные о фармакокинетике отсутствуют.

Показания

- Симптомы, связанные с варикозным расширением вен нижних конечностей (в т.ч. боль, тяжесть в ногах, отеки (вследствие венозного застоя), судороги икроножных мышц).
- Спортивные и прочие травмы (в т.ч. гематомы, растяжения, отечность, боли в мышцах и суставах).
- Профилактика и лечение тромбозов у пациентов, соблюдающих постельный режим.

Способ применения и дозы

Наносить 2—3 р/сут на поврежденное место, не оказывая давления. При выраженной болезненности препарат можно не втирать. При применении гепариноида в форме эмульгеля особенно эффективно нанесение слоя толщиной около 1 мм непосредственно на кожу или под ватный компресс. Для поверхности, площадь которой сравнима с площадью ладони, требуется около 1 г эмульгеля (что примерно равно 4 см столбика эмульгеля из тубы).

Продолжительность применения препарата не ограничена, однако при упорном сохранении симптомов или усилении их выраженности следует верифицировать диагноз.

Препарат не следует наносить на открытые раны и слизистые оболочки, а при гнойных ранах — на инфицированные области.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Геморрагический диатез.
- Пурпура.
- Тромбоцитопения.
- Гемофилия.
- Склонность к кровотечениям.
- Лейкоз (острый и хронический).
- Анемия.
- Беременность.
- Подострый бактериальный эндокардит.
- Печеночная недостаточность.
- Местные язвенно-некротические процессы.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- в последние 3 месяца беременности (возможно возникновение кровотечения) и одновременно с антикоагулянтами (необходим контроль показателей свертывания крови).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия.

Со стороны системы гемостаза:

- увеличение времени свертывания крови.

Другие эффекты:

- аллергические реакции (в виде местных реакций особенно часты у пациентов, предрасположенных к экземе);
- слабость.

Передозировка

При применении препарата по показаниям и соблюдении рекомендованного режима дозирования острая или хроническая передозировка не наблюдаются.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	Увеличение риска кровотечений

Синонимы

Алиприл (Россия), Гепароид Лечива (Чешская Республика), Эмеран (Швейцария)

Гидралазин (Hydralazine)

Вазодилаторы прямого действия (миотропные)

Форма выпуска

Драже 10 мг; 25 мг

Табл. 10 мг; 25 мг

Особенность химической структуры

Производное гидразинофалазина.

Механизм действия

Расширяет (прямо) преимущественно артериолы вследствие изменения внутриклеточного метаболизма Ca^{2+} . Это приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД.

Основные эффекты

- Снижает АД и постнагрузку на сердце. Мало влияет на вены. Увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, сердечный выброс, потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус сосудов почек и повышает почечный кровоток, стимулирует секрецию ренина и явления вторичного альдостеронизма с задержкой натрия и воды.
- При в/в введении начало эффекта отмечается в течение 1 мин, максимальный эффект — через 10—80 мин; при в/м введении начало эффекта через 15 мин, максимум — через 3—4 ч; при приеме внутрь начало эффекта через 1 ч, максимум — через 3—4 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ — 90%. **Биодоступность** — 31% (у «медленных» ацетиляторов) и 10% (у «быстрых»). C_{max} достигается через 1—2 ч. Связь с белками плазмы — 87%. Проникает в грудное молоко.

Метаболизм в печени путем гидроксирования, конъюгации с глюкуроновой кислотой и N-ацетилирования. $\text{T}_{1/2}$ — 3—7 ч, при хронической почечной недостаточности — до 16 ч.

Выводится на 52—90% почками преимущественно в виде метаболитов (15% в неизменном виде), 10% — с желчью.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Гипертензивный криз.
- Эклампсия, преэклампсия.
- Хроническая сердечная недостаточность (с высокой постнагрузкой).

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, начиная с 10—25 мг 2—4 р/сут, с постепенным повышением до 100—200 мг/сут (в 4 приема). Высшие дозы: разовая — 100 мг, суточная — 300 мг. Курс — 2—4 нед, повторный курс — через 3—4 мес.

Противопоказания

- Выраженный атеросклероз.
- Митральный порок сердца.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- С железом образует окрашенные комплексы, в связи с чем следует избегать соприкосновения увлажненного препарата или его растворов с железными предметами.
- «Гидралазиновый синдром» имеет иммунологическую основу и проявляется у больных с генетически замедленной скоростью ацетилирования в печени — «медленные» ацетиляторы.

С осторожностью назначать:

- при аневризме аорты;
- при ишемической болезни сердца;
- при цереброваскулярной недостаточности;
- при нарушении функции печени и/или почек;
- при фенилкетонурии;
- при системной красной волчанке;
- при периферической нейропатии;
- при активных аутоиммунных процессах;
- при беременности и кормлении грудью.

Побочные эффекты**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- чрезмерное снижение АД;
- тахикардия;
- сердцебиение;
- кардиалгия;
- стенокардия;
- приливы крови к лицу;
- периферические отеки.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- периферический полиневрит.

Со стороны органа зрения:

- слезотечение;
- конъюнктивит.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа;
- диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- запор.

Со стороны системы крови:

- агранулоцитоз;
- лейкопения;
- панцитопения;
- лимфаденопатия;
- пурпура.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- васкулит;
- гиперемия кожи;
- гипертермия.

Другие эффекты:

- потливость;
- задержка натрия и воды;
- «гидралазиновый синдром» (волчаночноподобный синдром с определением в крови антинуклеарных антител, гломерулонефрит).

Передозировка

Симптомы: головная боль, чрезмерное снижение АД, тахикардия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, потливость, шок.

Лечение: назначение активированного угля, симптоматическая терапия (в т.ч. протившоковая, назначение β -адреноблокаторов).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алпростадил, общие анестетики, ангиолитики, трициклические антидепрессанты, баклофен, β -адреноблокаторы, БКК, диуретики, ингибиторы АПФ, леводопы, нитраты, симпатолитики, снотворные средства, этанол	Усиление гипотензивного действия
Карбеноксолон, ГК, комбинированные пероральные контрацептивы, эстрогены, симпатомиметические средства, НПВС (особенно индометацин)	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Апрессин (Россия)

Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazide)

Тиазидные диуретики

Форма выпуска

Табл. 25 мг; 100 мг

Особенность химической структуры

Производное бензотиадиазина.

Механизм действия

Угнетает реабсорбцию Na^+ и Cl^- в начальной части дистальных канальцев. Игибирует (в небольшой степени) карбоангидразу в проксимальных канальцах, усиливает выделение с мочой бикарбоната, фосфатов и K^+ (в дистальных канальцах Na^+ обменивается, в частности, на K^+). Повышает выведение Mg^{2+} , задерживает в организме Ca^{2+} и уменьшает выведение (секрецию) мочевой кислоты.

Понижает АД за счет уменьшения ОЦК, выведения избыточного количества Na^+ , изменения реактивности сосудистой стенки, снижения прессорного влияния сосудосуживающих веществ (эпинефрин, норэпинефрин и др.), усиления депрессорного влияния на ганглии, постепенного уменьшения ОПСС.

Основные эффекты

- Оказывает умеренное диуретическое действие.
- Практически не влияет на КОС (Na^+ выводится либо вместе с Cl^- , либо с бикарбонатом, поэтому при алкалозе усиливается выведение бикарбоната, при ацидозе — хлоридов).
- Диуретический эффект развивается через 1—2 ч, достигает максимума через 4 ч, продолжается 10—12 ч. Действие снижается при уменьшении скорости клубочковой фильтрации и прекращается при величине ее менее 30 мл/мин.
- У больных несахарным диабетом оказывает антидиуретическое действие (снижает объем мочи и увеличивает ее концентрацию; механизм неясен).
- Оказывает гипотензивное действие.

Фармакокинетика

Абсорбция — 80%, быстрая. Связь с белками плазмы — 50—80%. **Биодоступность** — 70%, C_{max} достигается через 2—5 ч.

В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы, при назначении 1 р/сут кумуляция незначительна. Накапливается в эритроцитах.

Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. $T_{1/2}$ — 6—15 ч.

Метаболизируется печенью очень мало.

Выводится почками: 95% — в неизменном виде и около 4% в виде метаболита 2-амино-4-хлоро-

m-бензбендисульфонамида (уменьшается при щелочной моче) путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в проксимальном отделе нефрона.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Отечный синдром различного генеза (сердечная недостаточность, портальная гипертензия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, задержка жидкости при ожирении).
- Токсикоз беременности (нефропатия, отеки, эклампсия).
- Несахарный диабет.
- Субкомпенсированные формы глаукомы.
- Профилактика образования камней в мочевыводящих путях.

Способ применения и дозы

Внутрь для снижения АД: 25—50 мг/сут, при этом незначительный диурез и натрийурез отмечаются лишь в первый день приема (назначают длительно в комплексе с другими гипотензивными препаратами: вазодилататорами, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами). С увеличением дозы с 25 до 100 мг наблюдается пропорциональное увеличение диуреза, натрийуреза и снижение АД. В разовой дозе свыше 100 мг возрастание диуреза и дальнейшее снижение АД незначительны, при этом наблюдается непропорционально возрастающая потеря электролитов, особенно K^+ и Mg^{2+} . Увеличение дозы свыше 200 мг нецелесообразно, т.к. усиления диуреза не происходит.

При отеком синдроме (в зависимости от состояния и реакции больного) назначают в суточной дозе 25—100 мг, принимают однократно (утром) или в 2 приема (в первой половине дня). Лицам пожилого возраста — 12,5 мг 1—2 р/сут. Детям в возрасте от 2 мес до 14 лет — по 1 мг/кг/сут. Максимальная доза для детей в возрасте до 6 мес — 3,5 мг/кг/сут, до 2 лет — 12,5—37,5 мг/сут, 3—12 лет — 100 мг/сут, разделив на 2—3 приема. После 3—5 дней лечения рекомендуется сделать перерыв на 3—5 дней. В качестве поддерживающей терапии в указанной дозе назначают 2 р/нед. При использовании прерывистого курса лечения с приемом через 1—3 сут или в течение 2—3 сут с последующим перерывом снижение эффективности выражено в меньшей степени и побочные эффекты развиваются реже.

Для снижения внутриглазного давления назначают по 25 мг 1 раз в 1—6 дней, эффект наступает через 24—48 ч. При несахарном диабете — 25 мг 1—2 р/сут с постепенным повышением дозы (суточная доза — 100 мг) до достижения лечебного эффекта (уменьшение жажды и полиурии), в дальнейшем возможно снижение дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

- Подагра.
- Сахарный диабет (тяжелые формы).
- Хроническая почечная недостаточность (КК менее 20—30 мл/мин, анурия).
- Гипокалиемия.
- Гиперкальциемия.
- Гипонатриемия.
- Беременность (I триместр).
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- Для профилактики дефицита K^+ и Mg^{2+} назначают диету с повышенным содержанием этих солей, калийсберегающие диуретики, соли K^+ и Mg^{2+} .
- Во время лечения не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Необходим регулярный контроль содержания в плазме K^+ , глюкозы, мочевой кислоты, жиров и креатинина.

С осторожностью назначать:

- во II—III триместрах беременности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- геморрагический панкреатит;
- острый холецистит (при желчекаменной болезни).

Со стороны нервной системы:

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- головокружение;
- головная боль;
- судороги икроножных мышц.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- тромбоз;
- эмболия;
- ортостатическая гипотензия;
- васкулит.

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия;
- гипомagneмизм;
- гипонатриемия;
- гиперурикемия, обострение подагры;
- гиперкальциемия;
- гиперкреатининемия;
- гипергликемия.

Со стороны системы крови:

- нейтропения;
- тромбоцитопения.

Со стороны органа зрения:

- прогрессирование близорукости.

Со стороны кожи и ее производных:

- аллергический дерматит.

Со стороны мочевыделительной системы:

- острый интерстициальный нефрит.

Передозировка

Симптомы: гипокалиемия (адинамия, параличи, запор, аритмия), сонливость, чрезмерное снижение АД.

Лечение: симптоматическое: инфузия растворов электролитов, компенсация дефицита K^+ (назначение препаратов K^+ и калийсберегающих диуретиков) и др.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты, β -адреноблокаторы, вазодилаторы	Усиление гипотензивного действия
Клофибрат, непрямые антикоагулянты, НПВС	Усиление диуретического действия
Колестирамин	Уменьшение абсорбции гидрохлортиазида
Метилдопа	Возможно развитие гемолиза
Норэпинефрин, эпинефрин, пероральные гипогликемические препараты, противоподагрические средства	Ослабление их действия
Периферические миорелаксанты	Усиление кардиотоксического и нейротоксического действия
Препараты лития	Усиление их кардиотоксического и нейротоксического действия
Салицилаты	Усиление их нейротоксичности
Сердечные гликозиды	Усиление их побочных эффектов
Трициклические антидепрессанты, фенотиазины, этанол	Усиление гипотензивного действия
Хинидин	Уменьшение его выведения

Синонимы

Гидрохлортиазид (Россия), Гипотиазид (Россия), Дихлотиазид (Россия)

Глюкобай
(Glucobay)
Байер (Германия)

Акарбоза (Acarbose)
Гипогликемические ЛС

Форма выпуска

Табл. 50 мг; 100 мг

Механизм действия

Подавляет действие интестинального фермента α -глюкозидазы, расщепляющей ди-, олиго- и полисахариды.

Основные эффекты

- Замедляет поступление глюкозы в кровоток и уменьшает концентрацию глюкозы в крови после приема пищи.
- Уменьшает суточные колебания сахара в крови и приводит к снижению его среднего уровня.

Фармакокинетика

Всасывание из ЖКТ незначительно. **Биодоступность** — 1—2%. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1—2 ч, затем — через 14—24 ч. $T_{1/2}$ в фазе распределения — 4 ч, в фазе выведения — 10 ч. **Выводится** в виде метаболитов почками (35%) и через кишечник (51%).

Показания

- Сахарный диабет II типа при неэффективности диетотерапии или при недостаточной эффективности гипогликемических препаратов на фоне низкокалорийной диеты.
- Сахарный диабет I типа (в составе комбинированной терапии с инсулином).
- Профилактика сахарного диабета II типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе в комбинации с диетой и физической нагрузкой.

Способ применения и дозы

Внутрь, с небольшим количеством воды, непосредственно перед едой, не разжевывая или разжевывая с первой порцией пищи.

Комбинированная терапия в сочетании с низкокалорийной диетой у больных сахарным диабетом II типа: 50 мг 3 р/сут, при необходимости — до 100 мг 3 р/сут, а затем — до 200 мг 3 р/сут. Средняя суточная доза — 300 мг, максимальная суточная доза — 600 мг. Увеличение дозы производить с интервалом 1—2 нед. Если, несмотря на строгое соблюдение диеты, выраженность побочных эффектов нарастает, дозу следует снизить.

Профилактика сахарного диабета II типа у больных с нарушением толерантности к глюкозе: 50 мг 1 р/сут, при необходимости — до 100 мг 3 р/сут. Увеличение дозы происходит в течение 3 мес.

Продолжительность лечения Глюкобаем не ограничена.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Диабетический кетоацидоз.
- Хронические заболевания ЖКТ, протекающие с выраженными нарушениями пищеварения и всасывания.
- Состояния, которые могут сопровождаться метеоризмом (синдром Ремхельда, грыжи больших размеров, нарушение проходимости кишечника, язвенная болезнь).

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <25 мл/мин).
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- При лечении Глюкобаем больные сахарным диабетом должны строго соблюдать рекомендованную диету.
- Во время лечения следует периодически контролировать уровень глюкозы в крови и/или в моче, гликозилированного гемоглобина и трансминаз в крови.
- Увеличение дозы свыше 300 мг/сут сопровождается лишь незначительным уменьшением постпрандиальной гипергликемии с одновременным увеличением риска развития гиперферментемии.
- Пациентам, получающим Глюкобай, рекомендуется вместо пищевого сахара применять виноградный, т.е. глюкозу.
- Глюкобай не следует применять во время беременности, грудное вскармливание на время лечения следует прекратить.

С осторожностью назначать:

- при циррозе печени;
- при язвенном колите;
- при инфекциях;
- при травмах;
- при лихорадочных состояниях;
- при стриктурах и язвах кишечника;
- больным в пред- и послеоперационном периоде.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Сульфонилмочевина, метформин или инсулин	Возможно развитие гипогликемии
Дигоксин	Меняется биодоступность дигоксина, требуется коррекция дозы
Холестирамин, желудочно-кишечные адсорбенты и ЛС, содержащие пищеварительные ферменты	Могут влиять на эффективность Глюкобая
Тиазидовые диуретики, глюкокортикоиды, фенотиазины, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов, изониазид и другие ЛС, вызывающие гипергликемию	Значительно снижают активность Глюкобая

Регистрационное удостоверение:
П № 012033/01-2000 от 19.06.2000

Глюкофаж® (Glucophage®)

Лифа Сантэ для Никомед (Франция)

Метформин (Metformin)
Гипогликемические ЛС

Форма выпуска

Табл., п.о., 500 мг; 850 мг; 1000 мг

Основные эффекты

- Снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии.
- Не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц (в отличие от производных сульфонилмочевины).
- Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками.
- Тормозит глюконеогенез в печени.
- Задерживает всасывание углеводов в кишечнике.
- Оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Фармакокинетика

После приема внутрь метформин **абсорбируется** из ЖКТ достаточно полно, в фекалиях обнаруживается 20—30% дозы. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Абсолютная **биодоступность** составляет от 50 до 60%. Быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 9—12 ч, при почечной недостаточности этот показатель возрастает, появляется риск кумуляции препарата. Клиренс у здоровых людей составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем у креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. **Метаболизируется** в слабой степени и **выводится** почками.

Показания

- Сахарный диабет II типа (инсулинонезависимый) у взрослых при неэффективности диетотерапии (особенно у больных, страдающих ожирением).
- В комбинации с инсулином при сахарном диабете II типа, особенно при выраженной степени ожирения, сопровождающейся вторичной резистентностью к инсулину.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, во время или непосредственно после еды. Суточную дозу следует разделять на 2—3 приема (для уменьшения побоч-

ных явлений со стороны ЖКТ). Доза устанавливается индивидуально, в зависимости от уровня глюкозы в крови. Начальная доза составляет 500—1000 мг/сут. Через 10—15 дней возможно постепенное увеличение дозы в зависимости от уровня гликемии. Поддерживающая доза составляет 1500—2000 мг/сут. Максимальная доза — 3000 мг/сут. Длительность лечения определяется индивидуально.

Противопоказания

- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома.
- Нарушение функции почек.
- Острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек:
 - дегидратация (при диарее, рвоте);
 - лихорадка;
 - тяжелые инфекционные заболевания;
 - состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания).
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии:
 - сердечная или дыхательная недостаточность;
 - острый инфаркт миокарда.
- Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии).
- Нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Гиперчувствительность.
- Молочнокислый ацидоз (в т.ч. в анамнезе).

- Период за 2 дня до и 2 дня после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут).

Предостережения, контроль терапии

- При планировании **беременности**, а также в случае наступления беременности на фоне приема Глюкофажа он должен быть отменен и назначена инсулинотерапия. За матерью и новорожденным устанавливается наблюдение.
- Противопоказано применение препарата при **грудном вскармливании**, т.к. данных по проникновению в грудное молоко нет; при необходимости его применения кормление грудью следует прекратить.
- Не рекомендуется применять препарат у **лиц старше 60 лет**, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них молочнокислого ацидоза.
- При появлении во время лечения признаков начинающегося молочнокислого ацидоза (рвота, боли в животе, мышечные боли, общая слабость и сильное недомогание) следует прекратить прием препарата.
- За 48 ч до и в течение 48 ч после проведения рентгеноконтрастного исследования (урография, внутривенная ангиография) следует прекратить прием Глюкофажа.

Регистрационное удостоверение:

П № 014600/01-2002

Д

Далтепарин натрий (Dalteparin Sodium)

Фракционированные гепарины
(антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р *д/ин.* 2,5 тыс МЕ/мл; 5 тыс МЕ/мл;
10 тыс МЕ/мл; 25 тыс МЕ/мл

Механизм действия

Связывает антитромбин плазмы, подавляет некоторые факторы свертывания, в первую очередь — фактор Ха, ингибирует тромбокиназу, хотя уменьшает образование тромбина несколько слабее обычного гепарина. Практически не влияет на время свертывания крови. Слабо действует на адгезию тромбоцитов (по сравнению с гепарином) и, таким образом, оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз.

Основные эффекты

- Антиагрегантное, фибринолитическое, коронародилатирующее, гиполипидемическое и иммунодепрессивное действия.
- Эффект развивается быстро и длится 4—6 ч.

Фармакокинетика

После п/к инъекции **биодоступность** — 90%. При в/в введении практически не связывается с белками плазмы (менее 10%). Подвергается **метаболизму** в печени и почках под действием гепариназы с образованием урогепарина. $T_{1/2}$ после в/в инъекции — 2 ч, после п/к — 3—5 ч. **Выводится** в основном почками. Скорость выведения у больных уреимией снижается, $T_{1/2}$ — 6—7 ч. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

Показания

- Острый тромбоз глубоких вен.
- Тромбоэмболия легочной артерии.
- Нестабильная стенокардия.
- Острый инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ).
- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа.
- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах.

Способ применения и дозы

Для профилактики свертывания крови при длительном (более 4 ч) проведении гемодиализа или гемофильтрации препарат вводят в/в струйно, в дозе 30—40 МЕ/кг, затем капельно, со скоростью 10—15 МЕ/кг/ч. При длительности гемодиализа менее 4 ч — однократно, в/в струйно, 5000 ЕД. Уровень активности подавления фактора Ха в плазме должен быть в пределах 0,5—1 МЕ/мл.

При острой почечной недостаточности у больных с высоким риском кровотечения вводят 5—10 МЕ/кг в/в струйно, затем капельно, со скоростью 4—5 МЕ/кг/ч. Уровень активности подавления фактора Ха в плазме должен быть в пределах 0,2—0,4 МЕ/мл.

При остром тромбозе глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии назначается в/в капельно (в 0,9% растворе NaCl или 5% растворе глюкозы) либо п/к — в дозе 200 МЕ/кг однократно или 100 МЕ/кг каждые 12 ч (при повышенном риске развития кровотечения); при необходимости дозу увеличивают до 120 МЕ/кг каждые 12 ч. Уровень активности подавления фактора Ха в плазме при п/к введении должен быть выше 0,3 МЕ/мл до инъекции и менее 1,5 МЕ/мл — через 3—4 ч после инъекции. При в/в инфузии значения этого показателя должны быть в пределах 0,5—1 МЕ/мл. Продолжительность лечения — 5 дней.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений при хирургических операциях вводят 2500 МЕ (шприц-тюбик) п/к за 1—2 ч до операции, затем ежедневно утром в той же дозе в течение 5—7 дней. При наличии других факторов риска тромбоэмболии и при операциях на бедре назначается п/к за 1—2 ч до операции в дозе 2500 МЕ и через 12 ч после операции в той же дозе, затем ежедневно утром 5000 МЕ в течение 5—7 дней. Активность подавления фактора Ха должна быть в пределах 0,2—0,4 МЕ/мл. У пожилых больных дозу уменьшают.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гипокоагуляция.
- Гемофилия.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения) с тенденцией к кровотечениям.
- Туберкулез легких.
- Цирроз печени.
- Мочекаменная болезнь.

- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Септический эндокардит.
- Черепно-мозговые травмы.
- Травмы органа зрения, слуха.
- Хирургические вмешательства на органах зрения, ЦНС.
- Спинальная и эпидуральная пункции.
- Одновременное применение местной анестезии (при лечении острого тромбоза глубоких вен).

Предостережения, контроль терапии

- Применение возможно только при условии мониторинга активности подавления фактора Ха с помощью анти-Ха-анализа с использованием хромогенного белкового субстрата. Время свертывания крови изменяет незначительно. При уровне активности подавления фактора Ха более 1,5 МЕ/мл резко увеличивается риск кровотечения. Безопасность препарата в периоды беременности и лактации не установлена.
- У пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда, развившимся на фоне нестабильной стенокардии, и инфарктом миокарда без патологического зубца Q в случае проведения тромболитической терапии отмена дальтепарина натрия не обязательна. Однако в такой ситуации возрастает риск развития кровотечений.

С осторожностью назначать:

- при тромбоцитопении;
- при тромбоцитопатии.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Местные реакции:

- гематомы в местах введения.

Аллергические реакции:

- кожный зуд;
- анафилактический шок;
- крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- остеопороз;
- спонтанные переломы.

Со стороны кожи и ее производных:

- алоpecia;
- некроз кожи.

Со стороны системы гемостаза:

- кровотечение (при применении в высоких дозах).

Передозировка

Симптомы: геморрагический синдром.

Лечение: введение протамина (1 мг протамин ингибирует 100 МЕ дальтепарина).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антикоагулянтного действия
Индометацин	Усиление антикоагулянтного действия
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного действия
Ингибиторы агрегации тромбоцитов (в т.ч. тиклопидин)	Усиление антикоагулянтного действия
Тромболитики (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа)	Усиление антикоагулянтного действия
Антагонисты витамина К	Усиление антикоагулянтного действия
Дипиридамол	Усиление антикоагулянтного действия
Декстран	Усиление антикоагулянтного действия
Фенилбутазон	Усиление антикоагулянтного действия
Сульфинпирозон	Усиление антикоагулянтного действия
Блокаторы канальцевой секреции	Усиление антикоагулянтного действия
Этакриновая кислота	Усиление антикоагулянтного действия
Цитостатики	Усиление антикоагулянтного действия при в/в введении
Антигистаминные препараты	Ослабление антикоагулянтного действия
Сердечные гликозиды	Ослабление антикоагулянтного действия
Тетрациклины	Ослабление антикоагулянтного действия

Синонимы

Фрагмин (Бельгия), Фрагмин (Германия)



**Детралекс
(Detralex)**

Servier (Франция)

Диосмин/гесперидин
Флеботропные ЛС

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 30

Микронизированная флавоноидная фракция
500 мг: диосмин — 450 мг; гесперидин — 50 мг

Механизм действия

Улучшает венозный тонус, увеличивает длительность и эффективность сокращений венозной стенки, усиливая физиологическое действие норадреналина. Детралекс блокирует синтез простагландинов PGE₂ и тромбоксана B₂, являющихся основными медиаторами воспаления. Подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, препятствует их миграции в перивазальное пространство и блокирует выброс из них токсических компонентов — цитокинов, свободных радикалов и протеолитических энзимов. Таким образом, препарат оказывает прямое защитное действие на микроциркуляторную систему, повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость.

Детралекс, увеличивая частоту и амплитуду сокращений лимфатических сосудов, улучшает лимфатический дренаж.

Основные эффекты

- Обладает венотонизирующими и ангиопротективными свойствами благодаря комплексному механизму действия.
- Обладает выраженным противовоспалительным эффектом.

Фармакокинетика

Уникальная микронизированная форма (диаметр частиц не более 2 мкр) обеспечивает быстрое **всасывание** в ЖКТ. Максимальная концентрация микронизированного диосмина в крови достигается через 1—3 ч после перорального приема (1000 мг). Период полувыведения препарата составляет 11 ч, **выводится** из организма в основном через кишечник.

Показания

- Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей функциональной и органической природы, сопровождающейся ощущением тяжести в ногах, болями, отеками, ночными судорогами.
- Лечение функциональных симптомов, связанных с острыми приступами геморроя, профилактика обострений геморроя.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для лечения **хронической венозной недостаточности и геморроя** вне обострения — 2 табл./сут: 1 табл. в середине дня и 1 табл. вечером, во время приема пищи. Со 2-й нед терапии возможен однократный прием двух таблеток в обеденное время.

Рекомендуемый курс терапии при хронической венозной недостаточности не менее 2 мес.

В период обострения геморроя — 6 табл./день в течение 4 дней, затем 4 табл./сут в течение последующих 3 дней, с последующим приемом 2 табл./сут в течение 2 мес для профилактики обострений.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к препарату.

Предостережения, контроль терапии

- До настоящего времени не сообщалось о каких-либо побочных эффектах при применении препарата у беременных.
- Грудное вскармливание не рекомендуется в течение всего периода лечения из-за отсутствия данных о выделении активных веществ препарата с грудным молоком.

Побочные эффекты

- Редко гастроинтестинальные расстройства, не требующие отмены терапии.

Взаимодействие

Взаимодействие Детралекса с др. лекарственными препаратами не описано.

Регистрационное удостоверение:

П № 011469/01-1999 от 10.11.99



**Диазем
(Diazem)**

Медокеми Лтд (Кипр)

Дилтиазем (Diltiazem)

Блокаторы кальциевых каналов III типа
(бензодиазепины)

Форма выпуска

Табл., п.о., 60 мг, № 30, № 100

Механизм действия

Уменьшает трансмембранное поступление ионов кальция в клетки миокарда и гладкой мускулатуры сосудов. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действия.

Основные эффекты

- Расширяет коронарные сосуды.
- Увеличивает коронарный кровоток.
- Уменьшает сократимость миокарда и потребность его в кислороде.
- Замедляет атриовентрикулярную проводимость.
- Урежает ЧСС.
- Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и почти полностью **абсорбируется** из ЖКТ (около 80%) и подвергается первичному **метаболизму**. C_{max} в плазме крови достигается через 2—3 ч по-

сле приема. Абсолютная **биодоступность** составляет 40% от аналогичной дозы, введенной в/в. 70—80% связывается с белками плазмы. TS после однократного приема составляет 3—5 ч. **Выводится** с мочой в виде метаболитов и в небольшом количестве (2—4%) в неизмененном виде.

Показания

- Профилактика приступов стенокардии (в т.ч. и стенокардии Принцметала).
- Артериальная гипертензия.
- Профилактика наджелудочковых тахикардий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия).

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, перед едой, по 60 мг 3 р/сут, при необходимости суточная доза может быть постепенно (с интервалом 1—2 дня) увеличена до максимальной — 360 мг: по 120 мг 3 р/сут.

У пожилых больных с **нарушенной функцией печени и почек**: 60 мг 2 р/сут (необходимо обращать внимание на то, чтобы уровень ЧСС был не менее 50 уд/мин и на клиренс креатинина).

При проведении длительного лечения рекомендуется проводить коррекцию дозы каждые 2—3 мес.

Противопоказания

- Выраженная брадикардия.
- Синдром слабости синусового узла.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст. (за исключением пациентов с кардиостимулятором).
- Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта.
- Артериальная гипотония.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Выраженные нарушения функции печени и почек.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.
- Гиперчувствительность.

Передозировка

Симптомы: выраженная брадикардия, тяжелая артериальная гипотония, сердечная недостаточность, нарушение атриовентрикулярной проводимости (вплоть до остановки сердца).

Лечение: атропин, оксипреналин, допамин или добутамин; при блокадах — кардиостимулятор.

Регистрационное удостоверение:

П 8-242 № 008890 от 06.04.2004



Диакарб (Diacarb)

Польфарма (Польша)

Ацетазоламид (Acetazolamide)

Ингибиторы карбоангидразы (диуретики)

Форма выпуска

Табл. 250 мг

Механизм действия

Ингибирует фермент карбоангидразу в проксимальном извитом канальце нефрона; увеличивает экскрецию с мочой ионов натрия, калия, бикарбоната; не влияет на экскрецию ионов хлора; вызывает повышение pH мочи; нарушает кислотно-основное состояние (метаболический ацидоз). Длительность действия — до 12 ч.

Основные эффекты

- Оказывает слабый диуретический эффект.
- Уменьшает секрецию водянистой влаги и снижает внутриглазное давление за счет угнетения карбоангидразы реснитчатого тела.
- Подавление активности карбоангидразы в сплетениях желудочков головного мозга снижает продукцию спинно-мозговой жидкости и приводит к уменьшению внутричерепного давления.
- Подавляет активность карбоангидразы в головном мозге, что обуславливает противоэпилептическую активность.

Показания

- Отечный синдром (слабой и умеренной степени выраженности, в сочетании с алкалозом).
- Глаукома (первичная и вторичная, а также при остром приступе).
- Вторичная глаукома.
- Эпилепсия (в составе комбинированной терапии).
- Внутричерепная гипертензия.
- Острая высотная болезнь (препарат сокращает время акклиматизации, но его воздействие на симптомы болезни незначительно).

Способ применения и дозы

Внутрь, на фоне соблюдения диеты с ограниченным потреблением соли при восполнении недостатка калия.

При отечном синдроме в начале лечения — 250—375 мг 1—2 р/сут утром. Максимальный диуретический эффект достигается при приеме препарата через день или 2 дня через день.

При хронической сердечной и сердечно-легочной недостаточности — 125—250 мг 1—2 р/сут, курсами по 2—4 дня, с перерывом в 2—5 дней.

При циррозе печени — 125—250 мг 1—2 р/сут, курсами по 2—3 дня, с перерывом 2—

5 дней, требуется тщательный контроль функции печени.

При нарушении функции почек — 125—250 мг 1—2 р/сут, курсами по 2—4 дня, с перерывом в 2—5 дней, контроль функции почек.

При метаболических нарушениях

- **Алкалоз** при отравлении салицилатами, барбитуратами — 250 мг 4 р/сут, до 5 дней, контроль кислотно-щелочного равновесия.
- **Гиперурикемия** у лиц, получающих цитостатики — 125—250 мг 1—2 р/сут, по 5 дней, 2 дня перерыв, определение уровня мочевой кислоты каждые 3 мес.
- **При подагре** — 125—250 мг 1—2 р/сут, по 5 дней, 2 дня перерыв, определение мочевой кислоты каждые 3 мес.

В офтальмологии

- **При открытоугольной глаукоме** взрослым — по 250 мг 1—4 р/сут. Дозы, превышающие 1 г, не увеличивают терапевтический эффект.
- **При вторичной глаукоме** — по 250 мг каждые 4 ч. У некоторых пациентов терапевтический эффект проявляется после кратковременного приема препарата по 250 мг 2 р/сут.
- **При острых приступах глаукомы:** по 250 мг 4 р/сут.
- **При приступах глаукомы** детям: 10—15 мг/кг массы тела/сут за 3—4 приема.

В неврологии, для снижения внутричерепного давления

- **При эпилепсии** (в комбинации с противоэpileптическими препаратами как вспомогательное средство) **взрослым** — по 5—25 мг/кг/сут в 2—3 приема, курсами до 5 дней, перерыв 1—3 дня.
- **При эпилепсии детям** — в возрасте с 4 до 12 мес: 50 мг/сут в 1—2 приема; 2—3 года: 50—125 мг/сут в 1—2 приема; 4—18 лет: по 125—250 мг 1 р/сут утром. При одновременном применении диакарба с другими противосудорожными препаратами в начале лечения — 250 мг 1 р/сут, при необходимости постепенно увеличивая дозу. У детей максимальная доза — 750 мг/сут. Особенно эффективно при менструальной эпилепсии и эпилепсии на фоне гипертонии.
- **Идиопатическая доброкачественная внутричерепная гипертензия** — 250 мг 1—3 р/сут, 2—3 дня, перерыв 1—2 дня.
- **Посттравматические боли** — 250 мг 1—3 р/сут, 2—3 дня, 1—2 дня перерыв. При ушибах головного мозга осмолярность крови не должна превышать 310—320 мосм/л.

При горной болезни — 500—1000 мг/сут; в случае **быстрого восхождения** — по 1000 мг/сут. Суточную дозу делят на несколько приемов в равных дозах. Применять за 24—48 ч перед восхождением, а в случае появления симптомов болезни продолжать лечение в течение следующих 48 ч или более. При пропуске приема пре-

парата не следует увеличивать дозу при очередном приеме.

Предменструальный синдром — 125—500 мг/сут, 1—4 дня, ориентироваться по циклу. Можно назначать с профилактической целью за 24—48 ч до начала цикла.

Противопоказания

- Острая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Цирроз печени.
- Гипокалиемия.
- Ацидоз.
- Гипокортицизм.
- Болезнь Аддисона.
- Уремия.
- Сахарный диабет.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Предостережения, контроль терапии

- При длительном применении препарата следует контролировать картину периферической крови, показатели водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного обмена. Необходимо продолжать терапию недостаточности кровообращения, включая сердечные гликозиды.
- При назначении препарата более 5 дней подряд повышается риск развития метаболического ацидоза.
- Следует принимать с осторожностью у больных с тромбоэмболическими эпизодами в анамнезе, а также у лиц с эмфиземой легких.

С осторожностью назначать:

- при отеках печеночного и почечного генеза;
- при совместном приеме с ацетилсалициловой кислотой;
- при лечении пожилых пациентов и/или больных с нарушениями функции почек из-за повышенного риска развития метаболического ацидоза.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- судороги;
- парестезии;
- шум в ушах;
- дезориентация, нарушение осязания, сонливость (при длительном применении).

Со стороны органа зрения:

- близорукость.

Со стороны системы крови (в отдельных случаях при длительном применении):

- гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия;
- метаболический ацидоз.

Со стороны мочевыделительной системы (в отдельных случаях при длительном применении):

- нефролитиаз;
- переходящая гематурия;
- глюкозурия.

Со стороны пищеварительной системы:

- анорексия;
- тошнота, рвота, диарея (при длительном применении).

Со стороны кожи и ее производных (редко):

- покраснение кожных покровов;
- зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечная слабость.

Другие эффекты (редко):

- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: возможно усиление описанных побочных эффектов.

Лечение: проводят симптоматическую терапию.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Противоэпилептические ЛС	Усиление проявления остеомалации
Другие диуретики и теofilлин	Усиление диуретического эффекта
Кислотообразующие диуретики	Уменьшение диуретического эффекта
Салицилаты, препараты наперстянки, карбамазепин, эфедрин, недеполяризующие миорелаксанты	Повышение риска токсических эффектов

Регистрационное удостоверение:

П № 014889/01-2003 от 07.04.2003

Дигитоксин (Digitoxin)

Сердечные гликозиды

Форма выпуска

Свечи 0,00015 г

Табл. 0,0001 г

Механизм действия и основные эффекты

См. «Дигоксин».

По сравнению с др. сердечными гликозидами имеет наиболее продолжительное действие. Начало действия — 1—4 ч после приема, продолжительность — 14 дней.

Фармакокинетика

Абсорбция составляет 90—100%, связь с белками плазмы — 90—97%, **метаболизируется** в печени, $T_{1/2}$ — 168—192 ч.

Биодоступность — 90—100%. $C_{\max}$ достигается через 8—14 ч. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови — 13—25 нг/мл. Способность накапливаться в тканях (кумуляировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью эффекта и концентрацией дигитоксина в плазме. Попадая с желчью в кишечник, вновь подвергается почти полной абсорбции, а поступая в просвет нефрона путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде, он реабсорбируется и поступает снова в печень. Кишечно-печеночная циркуляция продолжается до полного превращения свободного дигитоксина в метаболиты, которые **выводятся** почками.

Ежедневно выводится 14% общего содержания в организме. Выведение и метаболизм практически не зависят от функционального состояния печени и почек.

Показания

- Хроническая сердечная недостаточность.
- Мерцание (фибрилляция) предсердий.
- Трепетание предсердий (для урежения ЧСС или перевода трепетания предсердий в их фибрилляцию с контролируемой частотой проведения импульсов через атриовентрикулярный узел).
- Наджелудочковая тахикардия.
- Пароксизм синусовой тахикардии на фоне хронической сердечной недостаточности.

Способ применения и дозы

См. также «Дигоксин».

Внутрь. Используют медленный темп дигитализации — 0,2 мг 2 р/сут, в течение 4 дней; при быстрой дигитализации (используется реже) — начальная доза 0,6 мг, через 4—6 ч вторая доза — 0,4 мг, далее через 4—6 ч третья доза — 0,2 мг.

Терапевтический эффект сохраняется, если в организме находится не менее 80% ИНД. Превышение ее на 50% обычно приводит к развитию интоксикации.

Коэффициент элиминации дигитоксина — 7%, СНД — 2 мг; средняя поддерживающая доза (СПД) — 0,15 мг.

Ректально 0,15—0,3 мг 1—2 р/сут в течение первых 2—5 дней, с последующим уменьшением дозы до 0,15—0,3 мг/день.

Пожилым людям начальная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены в 2 раза.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гликозидная интоксикация.

Предостережения, контроль терапии

См. «Дигоксин».

- В отличие от дигоксина, при легкой или умеренной почечной недостаточности изменения дозы дигитоксина не требуется.
- Терапевтическая концентрация дигитоксина в крови в большинстве случаев не превышает 2 нг/мл, а токсические составляют более 2,5 нг/мл. Особенно важное значение это имеет в тех случаях, когда приходится решать вопрос о целесообразности назначения сердечных гликозидов в дозах, превышающих средние.

Побочные эффекты

См. «Дигоксин».

- Побочные эффекты сохраняются длительное.

Передозировка

См. «Дигоксин».

Взаимодействие

См. «Дигоксин».

Синонимы

Дигитоксин (Россия)

Дигоксин (Digoxin)

Сердечные гликозиды

Форма выпуска

Р-р θ /мл. 0,025%

Табл. 0,00025 г

Механизм действия

Ингибирует мембранную транспортную Na^+ , K^+ -АТФазу, в результате чего возрастает содержание Na^+ в кардиомиоците, происходит открытие кальциевых каналов и входение Ca^{2+} в кардиомиоцит; при избытке Na^+ ускоряется также выделение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула. Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина

Увеличение силы и скорости сокращения миокарда происходит по механизму, отличному от механизма Франка—Старлинга (не зависит от степени предварительного растяжения миокарда). Систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате повышения сократимости миокарда увеличивается ударный объем и сердечный выброс.

Основные эффекты

- Уменьшает конечно-систолический и конечно-диастолический объемы сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к со-

кращению размеров сердца и таким образом — к снижению потребности миокарда в кислороде.

- Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности атрио-вентрикулярного узла, что позволяет использовать при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий.
- При мерцательной аритмии способствует урежению ЧСС, удлиняет диастолу, улучшает внутрисердечную и системную гемодинамику. Урежение ЧСС происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма.
- Отрицательный батмотропный эффект проявляется при назначении субтоксических и токсических доз, а в малых дозах наблюдают повышение возбудимости миокарда (положительный батмотропный эффект). Прямое действие заключается в снижении автоматизма синоатриального узла. В больших дозах автоматизм сердца повышается.
- Большее значение в формировании отрицательного хронотропного действия имеет изменение рефлекторной регуляции сердечного ритма: у больных с мерцательной аритмией происходит блокада проведения наиболее слабых импульсов; повышение тонуса блуждающего нерва в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении ударного объема; снижение давления в устье полых вен и правом предсердии (как следствие увеличения сократимости миокарда левого желудочка, более полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и гемодинамической разгрузки правых отделов сердца); устранение рефлекса Бейнбриджа и рефлекторной активации симпатно-адреналовой системы (в ответ на увеличение ударного объема).
- Оказывает прямое вазоконстрикторное действие, которое наиболее четко проявляется в случае, если не реализуется положительное инотропное действие. В то же время косвенный вазодилатирующий эффект (в ответ на повышение сердечного выброса и снижение избыточной симпатической стимуляции сосудистого тонуса), как правило, превалирует над прямым вазоконстрикторным действием, в результате чего снижается ОПСС.

Фармакокинетика

Абсорбция при пероральном приеме вариабельна, зависит от моторики ЖКТ, лекарственной формы, сопутствующего приема пищи, взаимодействия с др. ЛС. **Биодоступность** различных лекарственных форм дигоксина (биодоступность, начало, максимум действия соответственно): таблетки — 60—80%, 0,5—2 ч, 2—6 ч; капсулы — 90—100%, 0,5—2 ч, 2—6 ч; эликсир — 70—85%, 0,5—2 ч, 2—6 ч; в/м инъекции — 70—85%, 0,5—2 ч, 2—6 ч; в/в инъекции — 100%, 5—30 мин, 1—4 ч.

При нормальной кислотности желудочного сока разрушается незначительное количество дигоксина, при гиперацидных состояниях может разрушиться большее его количество. Для полной абсорбции требуется достаточная экспозиция в кишечнике: при снижении моторики ЖКТ биодоступность препаратов максимальная, при усиленной перистальтике — минимальная. Связь с белками плазмы — 20—25%.

Способность накапливаться в тканях (кумуляировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью эффекта и концентрацией дигоксина в плазме.

Метаболизируется в печени. **Выведение** и $T_{1/2}$ определяются функцией почек. $T_{1/2}$ — 30—40 ч. При в/в введении 50—70% дигоксина выводится почками в неизменном виде. Интенсивность почечного выведения определяется величиной гломерулярной фильтрации. При пероральном приеме интенсивность метаболизма возрастает.

При незначительной хронической почечной недостаточности снижение почечного выведения дигоксина компенсируется за счет печеночного метаболизма до неактивных соединений.

При печеночной недостаточности компенсация происходит за счет усиления почечного выведения дигоксина. Оптимальная концентрация дигоксина в плазме через 6 ч после введения составляет 1—2 нг/мл, более высокие концентрации — токсические.

Показания

- Сердечная недостаточность.
- Мерцание (фибриляция) предсердий.
- Трепетание предсердий (для урежения ЧСС или перевода трепетания предсердий в фибрилляцию с контролируемой частотой проведения импульсов через атриовентрикулярный узел).
- Наджелудочковая тахикардия.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/в (капельно, струйно).

В процессе лечения выделяют 2 периода: начальной дигитализации (насыщения) и поддерживающей терапии.

В период начальной дигитализации происходит постепенное насыщение организма сердечными гликозидами до достижения оптимального терапевтического эффекта. Индивидуальной насыщающей дозой (ИНД) называется суммарная доза (с учетом биодоступности и суточной элиминации), приводящая к адекватному уровню дигитализации конкретного больного. Появление признаков насыщения сердечными гликозидами (прежде всего клинических) означает, что больной получил ИНД.

Терапевтический эффект сердечных гликозидов сохраняется, если в организме находится не менее 80% ИНД. Превышение ее на 50%

обычно обуславливает развитие интоксикации. Усредненное значение ИНД больных без сопутствующей патологии органов, ответственных за элиминацию и метаболизм, составляет среднюю насыщающую дозу (СНД). Эта доза сердечного гликозида, при которой отмечается полный терапевтический эффект у большинства больных без появления симптомов интоксикации.

Максимально переносимая больным доза сердечного гликозида (без явлений интоксикации) — индивидуальная максимальная переносимая доза, может превышать СНД, совпадать с ней и быть меньше СНД. ИНД колеблется от 50 до 200% средней полной дозы. Значительное снижение индивидуальной максимальной переносимой дозы встречается у больных с тяжелым поражением миокарда и далеко зашедшей декомпенсацией, при инфаркте миокарда, легочном сердце. У этих больных признаки интоксикации развиваются раньше, чем клинические проявления положительного инотропного действия сердечных гликозидов.

Коэффициент элиминации дигоксина — 20%, СНД — 3 мг, СПД (средняя поддерживающая доза) — 0,6 мг. При умеренно быстрой дигитализации назначают внутрь по 0,25 мг 4 р/сут или по 0,5 мг 2 р/сут. При в/в введении требуется суточная доза дигоксина 0,75 мг в 3 введения. Дигитализация достигается в среднем через 2—3 сут. Затем переводят пациента на поддерживающую дозу, которая обычно составляет 0,25—0,5 мг/сут при назначении внутрь и 0,125—0,25 мг — при в/в введении.

При медленной дигитализации лечение сразу начинают с поддерживающей дозы (по 0,25—0,5 мг/сут в 1 или 2 приема). Дигитализация в этом случае наступает через неделю у большинства больных. Больным с повышенной чувствительностью к сердечным гликозидам назначают меньшие дозы и проводят дигитализацию в медленном темпе.

При переходе с одной лекарственной формы на др. может потребоваться корректировка доз (различные лекарственные формы имеют различия в биодоступности). Доза 100 мкг в виде раствора для инъекций биоэквивалентна дозе 125 мкг в виде таблеток или эликсира.

При пароксизмальных наджелудочковых аритмиях вводят в/в струйно 1—4 мл 0,025% раствора (0,25—1 мг) в 10—20 мл 20% раствора декстрозы. Для в/в капельного введения ту же дозу разводят в 100—200 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора NaCl.

Насыщающая доза для детей составляет 0,05—0,08 мг/кг; эту дозу вводят в течение 3—5 дней при умеренно быстрой дигитализации или в течение 6—7 дней при медленной дигитализации. Поддерживающая доза для детей составляет 0,01—0,025 мг/кг/сут.

При нарушении выделительной функции почек необходимо уменьшить дозу дигоксина: при $КК = 50-80$ мл/мин СПД составляет 50% СПД для лиц с нормальной функцией почек; при $КК$ менее 10 мл/мин — 25% обычной дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гликозидная интоксикация.

Предостережения, контроль терапии

- При гипертрофической кардиомиопатии (обструкция выходного тракта левого желудочка асимметрически гипертрофированной межжелудочковой перегородкой) назначение дигоксина приводит к нарастанию выраженности обструкции.
 - При выраженном митральном стенозе и нормо- или брадикардии сердечная недостаточность развивается вследствие снижения диастолического наполнения левого желудочка. Дигоксин, увеличивая сократимость миокарда правого желудочка, вызывает дальнейшее повышение давления в системе легочной артерии, что может спровоцировать отек легких или усугубить левожелудочковую недостаточность. Больным с митральным стенозом сердечные гликозиды назначают при присоединении правожелудочковой недостаточности либо при наличии мерцательной аритмии.
 - У больных с атриовентрикулярной блокадой II ст. назначение сердечных гликозидов может ее усугубить и привести к развитию приступа Морганьи—Адамса—Стокса. Назначение сердечных гликозидов при атриовентрикулярной блокаде I ст. требует осторожности, частого контроля ЭКГ, а в ряде случаев — фармакологической профилактики лекарственными средствами, улучшающими атриовентрикулярную проводимость.
 - Дигоксин при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта, снижая атриовентрикулярную проводимость, способствует проведению импульсов через добавочные пути проведения в обход атриовентрикулярного узла и тем самым провоцирует развитие пароксизмальной тахикардии.
 - Следует исключить ношение контактных линз.
 - В качестве одного из методов контроля за дигитализацией используют мониторинг плазменной концентрации сердечных гликозидов.
- С осторожностью назначать:**
- при брадикардии;
 - при атриовентрикулярной блокаде и синдроме слабости синусового узла без водителя ритма;
 - при пароксизмальной желудочковой тахикардии;
 - при гипертрофической кардиомиопатии;
 - при изолированном митральном стенозе;
 - при остром инфаркте миокарда;
 - при нестабильной стенокардии;
 - при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта;

- при сердечной недостаточности с нарушением диастолической функции:
 - рестриктивная кардиомиопатия;
 - амилоидоз сердца;
 - констриктивный перикардит;
 - тампонада сердца;
- при экстрасистолии;
- при сердечной астме у больных с митральным стенозом (при отсутствии тахисистолической формы мерцательной аритмии);
- при выраженной дилатации полостей сердца;
- при легочном сердце;
- при электролитных нарушениях:
 - состояние после диализа;
 - диарея;
 - прием диуретиков или др. препаратов, вызывающих электролитные нарушения;
 - недостаточное питание;
 - продолжительная рвота;
 - гипокалиемия;
 - гипомагниемия;
 - гиперкальциемия;
 - гипокальциемия;
- при гипотиреозе;
- при алкалозе;
- при миокардите;
- при ожирении;
- в пожилом возрасте;
- при артериовенозном шунте;
- при гипоксии;
- при почечной/печеночной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- желудочковая пароксизмальная тахикардия;
- желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия);
- узловая тахикардия;
- синусовая брадикардия;
- синоатриальная блокада;
- мерцание и трепетание предсердий;
- атриовентрикулярная блокада.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- абдоминальная боль;
- некроз кишечника.

Со стороны органа зрения:

- нарушение цветовосприятия (окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет);
- мелькание «мушек» перед глазами;
- снижение остроты зрения;
- восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде.

Со стороны нервной системы:

- нарушения сна;
- головная боль;
- головокружение;
- неврит;

- радикулит;
- маниакально-депрессивный синдром;
- парестезии.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопеническая пурпура;
- носовое кровотечение;
- петехии.

Другие эффекты:

- гинекомастия.
- гипокалиемия.
- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы:

Острая: рвота, атриовентрикулярная блокада, брадикардия, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков.

Хроническая: нарушения зрения, необычная усталость, фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия.

Лечение: отмена сердечных гликозидов, введение антидотов (унитиол, ЭДТА, антитела к дигоксину), симптоматическая терапия. В качестве антиаритмических средств используют препараты I класса (лидокаин, фенитоин). При гипокалиемии — в/в введение калия хлорида (6—8 г/сут из расчета 1—1,5 г на 0,5 л 5% раствора декстрозы и 6—8 ЕД инсулина; вводят капельно в течение 3 ч). При выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде — М-холиноблокаторы. β-адреностимуляторы вводить опасно ввиду возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов. При полной поперечной блокаде с приступами Морганьи—Адамса—Стокса показана временная электрокардиостимуляция.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Активированный уголь, антациды, вяжущие средства, каолин, коlestирамин, метоклопрамид, прозерин	Снижение биодоступности сердечных гликозидов
Амиодарон, верапамил, метилдопа, спиронолактон, хинидин	Повышение концентрации в крови вследствие конкурентного снижения секреции проксимальными канальцами почек
Антибиотики широкого спектра действия, подавляющие кишечную микрофлору	Увеличение биодоступности сердечных гликозидов
Антихолинэстеразные препараты	Увеличение риска развития брадикардии
Барбитураты	Снижение эффекта сердечных гликозидов
β-адреноблокаторы	Усиление отрицательного хронотропного действия

Группы и ЛС	Результат
ГК	Повышение концентрации дигоксина в крови
Индукторы микросомального окисления (барбитураты, антигистаминные средства, противосудорожные средства, пероральные сахароснижающие препараты)	Стимуляция метаболизма дигоксина, при их отмене возможна дигиталисная интоксикация
Рифампицин, фенилбутазон	Снижение эффекта сердечных гликозидов
Адреномиметики	Повышение риска развития аритмий
Соли кальция (особенно при в/в введении)	Снижение переносимости дигоксина и др. сердечных гликозидов
Сульфасалазин	Снижение эффекта сердечных гликозидов
Тиазидные диуретики	Повышение концентрации дигоксина в крови

Синонимы

Дигоксин (Венгрия), Дигоксин (Дания), Дигоксин (Израиль), Дигоксин (Индия), Дигоксин (Литва), Дигоксин (Польша), Дигоксин (Россия), Дигоксин (Турция), Дигоксин (Украина), Дигоксин (Финляндия), Дигоксин (Франция), Дигоксин (Эстония), Дилакор (Югославия), Ланикор (Хорватия), Ланитилин (Австрия), Ланоксин (Великобритания)

Дилтиазем (Diltiazem)

Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)

Форма выпуска

Капс. 120 мг; 180 мг; 200 мг; 300 мг

Табл. 30 мг; 60 мг; 90 мг; 120 мг; 180 мг

Особенность химической структуры

Производное бензотиазепина.

Механизм действия

См. «Верапамил».

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действия.
- По сравнению с верапамилом (см.) выраженнее действует на сосуды, а с дигидропиридидами — на сердце.
- Снижает внутриклеточное содержание Ca^{2+} в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры.

ры кровеносных сосудов, уменьшает ЧСС, дает (не всегда) незначительный отрицательный инотропный эффект, улучшает коронарный, мозговой и почечный кровотоки. В дозах, не приводящих к появлению отрицательного инотропного эффекта, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких артерий.

- Антиангинальный эффект обусловлен улучшением кровоснабжения миокарда и снижением его потребности в кислороде в результате снижения ОПСС и АД (постнагрузки на сердце), уменьшения напряжения стенки миокарда и увеличения времени диастолического расслабления левого желудочка.
- Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта Ca^{2+} в сердце, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения в атриоventрикулярном узле (у больных с синдромом слабости синусового узла, людей пожилого возраста, у которых блокада кальциевых каналов может препятствовать генерации импульса в синоатриальном узле и вызывать синоатриальную блокаду). Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются (на нормальный синусовый ритм обычно не влияет), но при снижении амплитуды сокращений предсердий скорости деполяризации и проведения уменьшаются. Антероградный эффективный рефрактерный период в дополнительных обходных пучках проведения может укорачиваться.
- Дилтиазем при парентеральном введении вызывает быстрый переход пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (включая связанную с дополнительными обходными пучками проведения) в синусовый ритм, а также временное прекращение быстрого желудочного ритма при трепетании или фибрилляции предсердий.
- Гипотензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения АД зависит от его исходного уровня (у «нормотоников» отмечается минимальное влияние на АД). Снижает АД как в горизонтальном, так и вертикальном положении. Редко вызывает постуральную гипотензию и рефлекторную тахикардию. Не изменяет или незначительно снижает максимальную ЧСС при нагрузке. Длительная терапия не приводит к гиперкатехоламинемии, увеличению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II. Улучшает диастолическое расслабление миокарда при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии; снижает агрегацию тромбоцитов.

- Оказывает минимальное влияние на гладкую мускулатуру ЖКТ. В течение длительной (8 мес) терапии не развивается толерантность. Не влияет на липидный профиль крови. Способен вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией.
- Начало действия при приеме внутрь: капсулы пролонгированного действия — 2—3 ч, таблетки — 30—60 мин. При быстром в/в введении урежение ЧСС или переход пароксизмальной наджелудочковой тахикардии в синусовый ритм отмечается в течение 3 мин.
- Максимальный гипотензивный эффект при приеме внутрь достигается в течение 2 нед, максимальный антиаритмический эффект при быстром в/в введении — в течение 2—7 мин. Длительность действия при приеме внутрь: капсулы пролонгированного действия — 12—24 ч, таблетки — 4—8 ч. Быстрое в/в введение: снижение АД и уменьшение ЧСС в течение 1—3 ч, длительная в/в инфузия — 7 ч (0,5—10 ч и более).

Фармакокинетика

Абсорбция высокая (90%), **биодоступность** — 20—40% (из-за выраженного эффекта «первого прохождения» через печень; при длительном применении и в увеличивающихся дозах она может повышаться). C_{max} при приеме внутрь таблеток достигается через 2—3 ч, капсул пролонгированного действия — через 6—14 ч. Связь с белками плазмы составляет 70—85% (с альбуминами — 35—40%, β_1 -гликопротеином — 35—45%).

Интенсивно **метаболизируется** в печени путем деацетилирования и деметилирования (при участии цитохрома P450) с образованием двух основных активных метаболитов, из которых деацетилдилтиазем определяется в плазме в 5—10 раз меньшей концентрации, чем исходное вещество, и имеет в 2—4 раза меньшую активность. Терапевтическая концентрация — 20—40 нг/мл. **Проникает** в грудное молоко.

$T_{1/2}$ при приеме внутрь таблеток двухфазный: ранний — 20—30 мин, конечный — 3,5 ч (5—8 ч при высоких и повторных дозах); при приеме внутрь капсул пролонгированного действия — 5—8 ч, при в/в введении — 3—4 ч.

Выводится с желчью (65%) и почками (35%, в т.ч. 2—4% в неизменном виде).

У больных с печеночной недостаточностью удлиняется $T_{1/2}$ и увеличивается биодоступность. Не выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания

- Артериальная гипертензия:
 - после перенесенного инфаркта миокарда (преимущественно пролонгированные формы, в тех случаях, когда противопоказаны β -адреноблокаторы);

- у больных с сопутствующей стенокардией (когда противопоказаны β -адреноблокаторы);
- у больных с диабетической нефропатией (в тех случаях, когда противопоказаны ингибиторы АПФ).
- Стенокардия напряжения.
- Стенокардия Принцметала.
- Профилактика коронарораспазма при проведении коронароангиографии или операции аортокоронарного шунтирования.
- Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (узловая атриовентрикулярная тахикардия по механизму re-entry, реципрокная тахикардия при наличии дополнительного экстранодального пути проведения — синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта и синдром Клерка—Леви—Кристеско).
- Мерцание или трепетание предсердий.
- Экстрасистолия (наджелудочковая) — лечение и профилактика (для снижения частоты желудочковых сокращений в покое и при нагрузке, за исключением нарушений ритма, ассоциированных с синдромами Вольфа—Паркинсона—Уайта и короткого PR).
- Легочная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, в качестве гипотензивного и антиангинального средства — по 30 мг 3—4 р/сут, в зависимости от эффективности и переносимости дозы (с интервалом 1—2 дня) постепенно увеличивают. При нарушении функции почек или печени, а также у пожилых людей — начальная доза 30 мг 2 р/сут (с учетом ЧСС).

Лечение пролонгированными формами начинают с 60—120 мг 2 р/сут либо 180—240 мг 1 р/сут с последующей корректировкой дозы через 2 нед, максимальная доза — 360 мг/сут.

При длительном лечении с хорошим терапевтическим эффектом каждые 2—3 мес возможно уменьшение дозы.

Таблетки принимают перед приемом пищи, проглатывают, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды.

В/в при неотложной терапии, но при необходимости можно применять в течение нескольких дней, дозы подбирают индивидуально.

При купировании наджелудочковых тахикардий: в/в за 2 мин 0,15—0,25 мг/кг под постоянным контролем ритма сердца и АД; при отсутствии адекватного эффекта возможно повторное введение через 15 мин в дозе 0,35 мг/кг. В/в капельно 0,2—1 мг/мин (0,0028—0,014 мг/кг/мин), но не более 300 мг/сут.

Добиться восстановления синусового ритма можно комбинацией 120 мг дилтиазема со 160 мг пропранолола. Эффект наступает в течение 20—40 мин.

Для профилактики приступов наджелудочковой тахикардии — 240—360 мг/сут. При постоянной форме мерцания или трепетания пред-

сердий дилтиазем добавляется к сердечным гликозидам в дозе до 240 мг/сут.

При легочной гипертензии назначают до 720 мг/сут.

Противопоказания

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.), выраженная брадикардия, левожелудочковая недостаточность.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синдром слабости синусового узла и синоатриальная блокада (за исключением пациентов с кардиостимулятором).
- Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта или Лауна—Ганонга—Левина в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором).
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- При продолжительном в/в введении необходим постоянный мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, функции печени, почек. Не рекомендуются инфузии продолжительностью более 24 ч или скорость введения более 15 мг/ч.
- С особой осторожностью требуется подбор режима дозирования пожилым больным, страдающим брадикардией.
- Удлиняет интервал PQ на ЭКГ. Рекомендуется постепенное уменьшение дозы при прекращении применения.
- Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общим наркозом, необходимо проинформировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии.
- У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$.
- В терапевтических дозах не изменяет летальность при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. У больных с признаками левожелудочковой недостаточности частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы увеличивалась на 40%; у больных с острым инфарктом миокарда при сочетании с тромболитической терапией активаторами профибринолизина (плазминогена) частота геморрагических осложнений повышалась в 5 раз.

С осторожностью назначать:

- при атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- при выраженном стенозе устья аорты;
- при брадикардии;
- при сердечной недостаточности;
- при кардиогенном шоке;
- при легкой или умеренной артериальной гипотензии;
- при желудочковой тахикардии с расширением комплекса QRS;
- при печеночной недостаточности;

- при почечной недостаточности;
- в пожилом и детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- бессимптомное снижение АД;
- обморок;
- периферические отеки;
- брадикардия;
- редко — стенокардия, аритмия (в т.ч. трепетание и мерцание желудочков), атриовентрикулярная блокада II—III ст. вплоть до асистолии, застойная сердечная недостаточность, гиперемия кожи лица;
- при применении в высоких дозах и при в/в введении — стенокардия, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, чрезмерное снижение АД, усугубление сердечной недостаточности.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- повышенная утомляемость;
- общая слабость;
- нарушения сна;
- сонливость;
- тревожность;
- экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания), депрессия;
- при применении в высоких дозах — парестезии, тремор.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения (транзиторная слепота).

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- повышение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- запор или диарея;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гиперкреатининемия;
- гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность).

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- мультиформная экссудативная эритема;
- синдром Стивенса—Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артрит.

Со стороны системы крови:

- редко — тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы:

- редко — галакторея.

Со стороны половой системы:

- нарушение потенции.

Другие эффекты:

- редко — увеличение массы тела.
- при применении в высоких дозах — отек легких.

Передозировка

Симптомы: тяжелая брадикардия и выраженное падение АД, нарушение атриовентрикулярной проводимости, асистолия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Лечение: промывание желудка, искусственная рвота, активированный уголь. При брадикардии — атропин (0,6—1 мг), изопроterenalin, кальция хлорид, водитель ритма; при сердечной недостаточности — допамин, добутамин, диуретики; при гипотензии — вазопрессоры; в случае тяжелой брадикардии можно применять электрокардиостимуляцию. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические средства I A класса	Потенциально опасная комбинация
β-адреноблокаторы	Потенциально опасное сочетание (усиление отрицательного инотропного эффекта, увеличение риска развития нарушений атриовентрикулярной проводимости, брадикардии)
Вальпроовая кислота, карбамазепин	Повышение концентрации в крови этих ЛС
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
ГК	Снижение гипотензивного эффекта
Диазепам	Снижение концентрации дилтиазема в крови
Дигоксин	Повышение его концентрации в крови
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Общие анестетики	Усиление кардиодепрессивного действия
Препараты лития	Усиление нейротоксичности
Прокаинамид	Повышение риска значительного удлинения интервала QT
Рифампицин	Снижение концентрации дилтиазема в крови
Сердечные гликозиды	Потенциально опасная комбинация (чрезмерная брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости, снижение сократимости миокарда с развитием сердечной недостаточности)

Группы и ЛС	Результат
Симпатомиметики, эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Теofilлин, циклоспорин	Повышение концентрации в крови этих ЛС
Фенобарбитал	Снижение концентрации дилтиазема в крови
Фуросемид (р-р)	Фармацевтическая несовместимость с растворами дилтиазема
Хинидин	Повышение его концентрации в крови
Циметидин	Увеличение концентрации дилтиазема в крови

Синонимы

Алдизем (Македония), Алтиазем (Италия), Апо-Дилтиаз (Канада), Блокальцин (Чешская Республика), Гербессер (Япония), Диазем (Кипр), Диакордин (Чешская Республика), Дилей Тиазим СР (Египет), Дилкардия (Индия), Дилтазем (Индия), Дилтиазем (Австрия), Дилтиазем (Великобритания), Дилтиазем (Израиль), Дилтиазем (Италия), Дилтиазем (Канада), Дилтиазем (Норвегия), Дилтиазем (США), Дилтиазем (Турция), Дилтиазем (Украина), Дилтиазем (Франция), Дилтиазем (Хорватия), Дильзем (Индия), Дильрен (Франция), Дильцем (Германия), Зильден (Италия), Кардил (Финляндия), Кортиазем (Югославия), Тианем (Франция), Этизем (Франция)

Дипиридамо́л (Dipyridamole)

Антиагреганты
(ЛС, влияющие на функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл., п.о., 25 мг; 50 мг; 75 мг

Механизм действия

Оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простагличина за счет ингибирования фосфодиэстеразы и повышения содержания цАМФ в тромбоцитах. Снижает освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации — тромбосана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простагличина PgI₂ эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов. Снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и уменьшению кровотока в очаге ишемии.

Антиагрегантный эффект возникает при концентрации в плазме 0,1 мкг/мл. В качестве антиагрегационного средства чаще используется в

комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов. Распиряет коронарные артерии, особенно неизмененные, вызывает феномен обкрадывания.

Является индуктором интерферона, оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона α- и γ-лейкоцитами крови *in vitro*. Повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям. Чувствительность этого теста выше при многососудистом поражении у пациентов с хорошо развитыми коллатеральными и у больных со сниженной региональной перфузией миокарда.

Нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде. Улучшает микроциркуляцию в сетчатой оболочке глаза, почечных клубочках. Снижает тонус мозговых сосудов, эффективен при динамических нарушениях мозгового кровообращения. Улучшает плацентарный кровоток, предупреждает дистрофические изменения в плаценте (при угрозе пререкламсии), устраняет гипоксию тканей плода и способствует накоплению в них гликогена.

Основные эффекты

- Антиагрегантное действие.
- Сосудорасширяющее действие, преимущественно в отношении артериол.
- Улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается в желудке (большая часть) и тонком кишечнике. Биодоступность — 37—66%. T_{max} в плазме — 40—60 мин. Связь с белками плазмы — 80—95%. Быстро проникает в ткани. Накапливается в большом количестве в сердце и эритроцитах. T_{1/2} — 20—30 мин в первой фазе, во второй фазе — около 10 ч. Метаболизируется в печени с образованием моноглюкуронида, который выводится с желчью (20% препарата включается в энтерогепатическую циркуляцию). Возможна кумуляция (преимущественно у больных с нарушенной функцией печени).

Показания

- Тромбоз и тромбоземболия.
- Оклюзии стентов и аортокоронарных шунтов (в комбинации с АСК).
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Инфаркт миокарда.
- Гипертрофия миокарда.
- Нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.
- Дисциркуляторная энцефалопатия.
- Плацентарная недостаточность при осложненной беременности.

- Нарушения микроциркуляции любого генеза (в составе комплексной терапии).
- Хронические облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, особенно при наличии факторов риска (артериальная гипертензия, курение).
- Грипп.
- ОРВИ.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) у детей при инфекционных токсикозах и сепсисе.
- Трехкомпонентное лечение гломерулонефрита (комплексная терапия).
- Синдром подавления тромбоцитов у детей.
- Проведение дипиридамол-талийевой-201 перфузионной скintiграфии с физической нагрузкой, димипидамоловой стресс-эхокардиографии.

Способ применения и дозы

Для профилактики тромбозов в качестве монотерапии и в сочетании с пероральными антикоагулянтами или с ацетилсалициловой кислотой — внутрь (натошак или за 1 ч до еды), по 75 мг 3—6 р/сут; суточная доза — 300—450 мг, при необходимости — 600 мг.

Для профилактики тромбоэмболического синдрома, тромбирования стента и аортокоронарных шунтов — в первый день по 50 мг вместе с аспирином, затем — по 100 мг, кратность приема — 4 р/сут (отменяют через 7 дней после операции при условии продолжения приема аспирина в дозе 325 мг/сут) или 100 мг препарата 4 р/сут в течение 2 суток до операции и 100 мг через 1 ч — после операции (при необходимости в комбинации с варфарином).

При коронарной недостаточности — внутрь, по 25—50 мг 3 р/сут; в тяжелых случаях в начале лечения — по 75 мг 3 р/сут, затем дозу уменьшают; суточная доза — 150—200 мг.

Для лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей — 75 мг 3 р/сут; курс лечения 2—3 мес (целесообразно сочетать с малыми дозами аспирина). Парентерально — при отсутствии условий для введения внутрь, в/м или в/в медленно, по 5—10 мг, скорость инфузии не должна превышать 200 мкг/мин. Суточная доза — 150—200 мг. Для детей суточная доза — 5—10 мг/кг/сут.

Для диагностических целей — 300—400 мг непосредственно во время проведения стресс-эхокардиографии или за 45 мин до инъекции радиофармацевтического препарата.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый инфаркт миокарда.
- Распространенный склерозирующий атеросклероз коронарных артерий.
- Нестабильная стенокардия.
- Субаортальный стеноз аорты.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.

- Артериальная гипертензия.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Тяжелые аритмии.
- Геморрагический диатез.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (склонность к кровотечениям).
- Обструктивные заболевания легких.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.

Предостережения, контроль терапии

- Для уменьшения диспепсических явлений принимают с молоком. При лечении следует избегать употребления натуральных кофе и чая, ослабляющих действие дипиридамола.
- При синдроме коронарного обкрадывания для улучшения внутрисердечного кровотока показано назначение аминофиллина.

С осторожностью назначать:

- в период лактации;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боль в эпигастрии.

Со стороны системы крови и системы гемостаза:

- тромбоцитопения;
- изменения функциональных свойств тромбоцитов;
- кровотечения;
- повышенная кровоточивость.

Со стороны нервной системы:

- слабость;
- головокружение;
- головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- тахикардия;
- брадикардия;
- «приливы» крови к лицу;
- гиперемия кожи лица;
- синдром коронарного обкрадывания (при использовании доз более 225 мг/сут);
- снижение АД (особенно при быстром в/в введении).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артрит;
- миалгия.

Со стороны дыхательной системы:

- ринит.

Со стороны органа слуха:

- шум в ушах.

Другие эффекты:

- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: кратковременная гипотензия.

Лечение: введение вазопрессорных агентов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление антиагрегантного действия
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антиагрегантного действия
Антибиотики пенициллинового ряда	Усиление антиагрегантного действия
Цефалоспорины	Усиление антиагрегантного действия
Тетрациклины	Усиление антиагрегантного действия
Хлорамфеникол	Усиление антиагрегантного действия
Никотиновая кислота	Усиление антиагрегантного действия
β-лактамы антибиотики	Усиление антиагрегантного действия
Тетрациклины	Усиление антиагрегантного действия
Антациды	Уменьшение максимальной концентрации из-за снижения абсорбции
Гепарин	Повышение риска развития геморрагических осложнений
Тромболитики	Повышение риска развития геморрагических осложнений
Непрямые антикоагулянты	Повышение риска развития геморрагических осложнений
Производные ксантина, содержащие кофеин	Ослабление антиагрегантного действия

Синонимы

Апо-Дипиридамо (Канада), Курантил (Германия), Персантин (Германия)



Диротон (Diroton)
Гедон Рихтер А.О. (Венгрия)

Лизиноприл (Lisinopril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска и состав

Табл. № 14, № 28

1 табл. содержит:

активное вещество: лизиноприл (в виде lisinoprilum dihydricum) — 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг;

вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннит, кукурузный крахмал, кальция гидрофосфат

Механизм действия

Лизиноприл — лизин-производное эналаприлата, ингибитор ангиотензин-1-превращающего фермента. Блокируя ангиотензин-превращающий фермент, препарат уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение уровня ангиотензина II ведет к увеличению активности ренина плазмы через механизм обратной отрицательной связи и прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. Снижает ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение сердечного выброса и повышение толерантности миокарда к сердечным нагрузкам у больных с сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Препарат обладает пролонгированным действием и предназначен для приема внутрь.

Начало действия — через 1 ч. Максимальная концентрация в крови и эффект определяются через 6—7 ч, длительность клинического эффекта — 24 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1—2 мес.

Основные эффекты

- Гипотензивный, вазодилатирующий, нефропротективный, калийсберегающий и диуретический.
- Лизиноприл применяется для лечения артериальной гипертензии, в т.ч. у пациентов с ИБС, после перенесенного инфаркта миокарда, с реноваскулярной гипертензией без стенозов почечных артерий, диабетической нефропатией и ретинопатией на фоне сахарного диабета.
- Способствует обратному развитию гипертрофии миокарда и тормозит развитие фиброза миокарда.
- Не распределяется в жировую ткань, поэтому при лечении пациентов с избыточной массой тела эффективен в обычных рекомендуемых дозировках.
- Применяется совместно с диуретиками для лечения сердечной недостаточности любой этиологии.

Показания

- Артериальная гипертензия (в виде монотерапии или в комбинации с др. антигипертензивными средствами).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения больных, принимающих препараты наперстянки и/или диуретики).

Способ применения и дозы

Принимать 1 р./день, в утренние часы, примерно в одно и то же время. Поскольку прием пищи не

оказывает клинически значимого влияния на всасывание, препарат можно принимать как до, так и после еды.

При эссенциальной гипертензии рекомендованная начальная доза для больных, не получающих других антигипертензивных средств, — 10 мг 1 р/сут. Обычная суточная поддерживающая доза — 20 мг; ее можно увеличить не более чем до 40 мг/день в зависимости от динамики АД.

При сердечной недостаточности может применяться наряду с диуретиками и/или дигиталисом (наперстянкой). Начальная суточная доза может составлять 2,5 мг, ее рекомендуется постепенно увеличивать до обычной поддерживающей суточной дозы (5—20 мг). Доза не должна превышать 20 мг/день.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Выраженные нарушения функции почек.
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.
- Прогрессирующая азотемия.
- Состояние после трансплантации почки.
- Гиперкалиемия.
- Стеноз устья аорты и аналогичные препятствия току крови.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Наследственный отек Квинке.

Предостережения, контроль терапии

Чрезмерный антигипертензивный эффект, симптоматическая гипотония могут возникать у больных, получающих диуретики, а также при повышенном потоотделении, длительных рвоте и/или поносе, в результате чего в организме возникает дефицит натрия и/или жидкости, и при сердечной недостаточности (см. «Способ применения и дозы»).

Побочные эффекты

- Возникающие иногда побочные явления редко требуют прекращения лечения. Возможны головокружение, головная боль, слабость, понос, сухой кашель, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, кожная сыпь, боли в груди, тахикардия.
- Другие побочные явления встречались менее чем в 1% случаев.

Доксазозин (Doxazosin)

α_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 1 мг; 2 мг; 4 мг; 8 мг

Механизм действия

Селективно конкурентно блокирует постсинаптические β_1 -адренорецепторы (средство к β_1 -адренорецепторам почти в 600 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам). Это приводит, в частности, к расширению периферических сосудов.

Основные эффекты

- Снижает ОПСС, предупреждает вазоконстрикцию, вызываемую катехоламинами, что в конечном итоге приводит к снижению АД без развития рефлекторной тахикардии.
- Снижает пред- и постнагрузку на сердце. После однократного приема снижение АД развивается постепенно, максимальное снижение наблюдается через 2—6 ч; гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч (иногда и длительнее).
- Способствует повышению коэффициента ЛПВП/общий холестерин, снижает суммарное содержание ТГ и холестерина.
- Эффективен при артериальной гипертензии, в т.ч. сопровождающейся метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, снижение толерантности к глюкозе). При длительном лечении отмечается регрессия гипертрофии левого желудочка, подавление агрегации тромбоцитов, повышение содержания в тканях активатора профибринолизина (плазминогена) и снижение образования коллагена в стенках артерий. Снижает риск развития ишемической болезни сердца. Повышает содержание АПФ, нехарактерно развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы (может развиваться только при длительном приеме высоких доз). Прием препарата у нормотоников не сопровождается снижением АД.
- У больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы приводит к значительному улучшению уродинамических показателей и уменьшению симптомов заболевания. Это связано с преимущественной блокадой α_{1A} -адренорецепторов (70% всех подтипов, представленных в простате), которые локализуются в мышечной строме, капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря и в проксимальном отделе мочеиспускательного канала; в результате снижается мышечный тонус предстательной железы и облегчается мочеиспускание.
- Дает эффект у 66—71% больных; начало действия через 1—2 нед лечения, максимум — после 14 нед, эффект сохраняется в течение длительного времени.

Фармакокинетика

Абсорбция составляет 80—90% (одновременный прием пищи замедляет всасывание на 1 ч), C_{max} достигается через 2—3 ч, при вечернем приеме — через 5 ч.

Биодоступность — 60—70% (пресистемный метаболизм).

Связь с белками плазмы около 98%. Быстро **метаболизируется** в печени путем о-деметилирования и гидроксирования.

Выведение из плазмы происходит в 2 фазы. Конечный $T_{1/2}$ — 19—22 ч.

Выводится через кишечник преимущественно в виде метаболитов (до 65%), 5% — в неизменном виде; через почки выводится около 10%.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая).
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Способ применения и дозы

Внутрь, утром или на ночь (лучше натощак), не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

При **артериальной гипертензии** — начальная доза 1 мг/сут. В зависимости от реакции большой дозу можно постепенно (интервал 1—2 нед) повышать до 2 мг, затем — до 4—8 г. Рекомендуемая поддерживающая доза — 2—4 мг/сут.

При **недостаточной выраженности гипотензивного эффекта** возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы до максимальной (16 мг/сут) или добавление других гипотензивных препаратов (тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, БКК, ингибиторов АПФ).

При **доброкачественной гиперплазии предстательной железы** начальная доза — 1 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают (интервал 1—2 нед) до 2—4 мг/сут. Максимальная доза — 8 мг/сут. Рекомендуемая поддерживающая доза — 2—4 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Эффект первого приема особенно выражен на фоне предшествовавшей диуретической терапии и диете с ограничением натрия.
- На фоне приема доксазозина во избежание развития ортостатической гипотензии следует воздерживаться от быстрых перемен положения тела.
- Перед началом симптоматической терапии доброкачественной гиперплазии предстатель-

ной железы необходимо исключить раковое перерождение предстательной железы.

С осторожностью назначать:

- при беременности;
- при грудном вскармливании;
- при печеночной недостаточности;
- при митральном и аортальном стенозе;
- при ортостатической гипотензии.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия;
- головокружение;
- обморок — феномен первой дозы;
- периферические отеки;
- тахикардия;
- нарушения ритма сердца;
- нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- бессонница;
- сонливость;
- слабость;
- астенический синдром;
- возбуждение.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- холестаза;
- гепатит;
- желтуха;
- боль в животе;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- запор;
- диарея.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- крапивница;
- зуд.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- тромбоцитопеническая пурпура;
- лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы:

- полиурия;
- гематурия;
- редко — недержание мочи.

Со стороны дыхательной системы:

- одышка;
- ринит.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо и потенции;
- редко — приапизм.

Со стороны органа зрения:

- нарушения зрения (размытость изображения).

Другие эффекты:

- носовое кровотечение;
- боль в грудной клетке и/или в спине.

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороками; тахикардия; головокружение.

Лечение: уложить больного на спину, опустив голову вниз; симптоматическая терапия. Диализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного действия, требуется коррекция дозы
Ингибиторы микросомального окисления	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта

Группы и ЛС

Результат

Эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Индукторы микросомального окисления	Снижение гипотензивного эффекта
Симпатомиметические средства	Снижение гипотензивного эффекта
Эпинефрин	Тахикардия и гипотензия

Синонимы

Артезин (Россия), Доксазозин-ратиофарм (Германия), Доксазозин (Канада), Доксазозин (Россия), Зоксон (Чешская Республика), Камирен (Словения), Кардура (Германия), Магурол (Кипр), Тонокардин (Хорватия)

И

Изопреналин (Isoprenaline)

β-адреномиметики

Форма выпуска

Табл. 5 мг

Механизм действия

Бронхолитическое средство, в терапевтических дозах оказывает выраженное неселективное стимулирующее действие на β-адренорецепторы. Активирует аденилатциклазу, что приводит к накоплению в клетках цАМФ, влияющей на систему протеинкиназы и лишаящей миозин способности соединяться с актином. Это препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов.

Основные эффекты

- Расширяет бронхи.
- Блокирует выделение тучными клетками химических факторов (гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии — SRS-A и др.), способствующих развитию бронхоспазма и воспаления.
- Увеличивает частоту и силу сокращений сердца, сердечный выброс, повышает потребность миокарда в кислороде.
- Уменьшает ОПСС, почечный кровоток, снижает диастолическое АД, расширяет сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек.
- Тормозит сокращения матки.

Фармакокинетика

При сублингвальном введении **всасывается** быстро и полно. **Метаболизируется** с участием КОМТ и фенолсульфотрансферазы. При пероральном приеме выраженный пресистемный метаболизм резко снижает биодоступность. $T_{1/2}$ — 2 ч.

Показания

- Бронхиальная астма.
- Бронхообструктивный синдром.
- Пневмосклероз.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Приступы Морганьи—Эдемса—Стокса.

Способ применения и дозы

Сублингвально, по 2,5—5 мг, до полного рассасывания, 3—4 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый инфаркт миокарда.
- Стенокардия.
- Аритмии.
- Системный атеросклероз.

Предостережения, контроль терапии

При длительном применении возможно развитие толерантности.

С осторожностью назначать:

- при тиреотоксикозе;
- при беременности (в I и в конце III триместра).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- сухость во рту.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- аритмии.

Другие эффекты:

- тремор рук.

Передозировка

Симптомы: тахикардия, активация эктопических очагов возбуждения, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция желудочков.

Лечение: симптоматическое, проведение дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Амиодарон	Снижение антиаритмического эффекта амиодарона и уменьшение на его фоне продолжительности периода рефрактерности дополнительного пути проведения у больных с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта

Синонимы

Изадрин (Россия)

Изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate)

Нитраты

Форма выпуска

Аэрозоль подязычный дозированный

1,25 мг/доза

Капс. 20 мг; 40 мг; 120 мг

Пленки для наклеивания на десну 20 мг

P-р д/ин. 0,1%

Табл. 5 мг; 10 мг; 20 мг; 60 мг; 80 мг

Терапевтическая система трансдермальная
30 см²

Механизм действия

Является донатором NO (в т.ч. выполняет роль эндотелиального релаксирующего фактора), вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы и увеличение содержания цГМФ с последующим расслаблением гладких мышц сосудов (в большей степени расширяются венозные сосуды, чем артериальные). Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет снижения пред- и постнагрузки на сердце (уменьшает КДО левого желудочка и систолическое напряжение его стенок). Обладает коронарорасширяющими свойствами.

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное действие.
- Снижает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких.
- Способствует перераспределению коронарного кровотока в области со сниженным кровообращением.
- Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ишемической болезнью сердца.
- Расширяет сосуды головного мозга, что может сопровождаться головной болью.
- Как и к др. нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается.
- Действие после сублингвального применения начинается через 2—5 мин, после приема внутрь капсул и таблеток — через 15—40 мин, пролонгированных форм — через 30 мин; длительность действия составляет 1—2 ч, 4—6 ч и 12 ч соответственно.
- После распыления аэрозоля на слизистую оболочку полости рта (вещество попадает в общий кровоток через несколько секунд) действие начинается очень быстро и продолжается от 20 до 110 мин (обычно около 60 мин).

Фармакокинетика

Абсорбция всех лекарственных форм высокая.

Биодоступность при приеме внутрь составляет 20% (эффект «первого прохождения» через печень), при сублингвальном применении — 60%. $C_{\max}$ при пероральном приеме достигается через 1 ч. Связь с белками плазмы — 30%. $T_{1/2}$ при в/в введении составляет 20 мин, при сублингвальном применении — 60 мин, при пероральном приеме — 4 ч. **Метаболизируется** в печени с образованием нескольких метаболитов, два из которых фармакологически активны: изосорбида-5-моонитрат (75—85%) с $T_{1/2} \approx 5$ ч и изосорбида-2-моонитрат (15—25%) с $T_{1/2} \approx 2,5$ ч.

Выводится почками почти полностью в виде метаболитов.

Показания

- Стенокардия (купирование и профилактика, в т.ч. нестабильная стенокардия).
- Острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью), состояние после инфаркта миокарда.
- Спазм коронарных артерий (профилактика и лечение при использовании сердечного катетера).
- Сердечная недостаточность.
- Отек легких (кардиогенный).
- Легочная гипертензия, легочное сердце (в составе комбинированной терапии).
- Спазм периферических артерий (облитерирующий эндартериит, ангиоспастический ретинит).

Способ применения и дозы

Сублингвально, трансбуккально.

Спрей: 1—3 дозы (1,25—3,75 мг) вспыскивают в полость рта (струю аэрозоля направляют на внутреннюю поверхность щеки) с интервалом около 30 с на фоне задержки дыхания. Если через 5 мин не наступает улучшения, введение повторяют (при условии постоянного контроля АД и ЧСС).

Для профилактики коронарного спазма в случае катетеризации следует применить 1—2 дозы непосредственно перед процедурой.

Таблетки: по 2,5—5 мг, при необходимости каждые 2—3 ч. Для купирования приступа стенокардии — сублингвально (для ускорения действия таблетку целесообразно разжевать).

Пластины (20—40 мг) приклеивают на слизистую оболочку десны на передней поверхности верхней челюсти на уровне резцов или малых коренных зубов, каждый раз чередуя стороны 1—3 р/сут.

Внутрь. 10—20 мг 4—5 р/сут за 1 ч до или через 2 ч после еды, не разжевывая, запивая стаканом воды. При недостаточной выраженности эффекта с 3—5-го дня лечения дозу увеличивают до 60—120 мг/сут. Кратность назначения зависит от продолжительности действия и составляет для таблеток средней продолжительности действия (таблетки с содержанием 5, 10 и 20 мг) 3—4 раза, для таблеток ретард 20 мг — 2—3 ра-

за, для таблеток ретард 40 и 60 мг — 2 раза, для таблеток ретард 120 мг — 1 р/сут. В составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности применяют по 10—20 мг 3—4 р/сут.

В/в капельно (концентрация раствора равна 100 мкг/мл) с начальной скоростью 3—4 капли/мин или при более высокой концентрации раствора (200 мкг/мл) со скоростью 1—2 капли/мин. Скорость введения можно увеличивать каждые 5 мин на 2—3 капли в зависимости от реакции больного (при условии мониторингирования АД, ЧСС, ЭКГ и диуреза). Максимальная скорость введения — 33 капли/мин (для раствора с концентрацией изосорбид динитрата, равной 100 мкг/мл) и 17 капель/мин (для раствора с концентрацией, равной 200 мкг/мл).

Трансдермальная терапевтическая система: участок кожи протирают спиртом или водой; с системы удаляют защитное покрытие, прикладывая липкой стороной к коже и прижимают для обеспечения контакта всей поверхности с кожей.

Выбранный участок кожи должен быть без волосного покрова и не подвергаться интенсивному механическому воздействию (внутренняя поверхность предплечья, боковая или передняя поверхность грудной клетки, кожа спины). Следующая система наклеивается на др. (желательно симметричный) участок кожи.

Доза пропорциональна площади и составляет 0,5—1 мг/см². Для подбора индивидуальной дозы система может быть разрезана на части любого размера. Длительность разовой аппликации — 12—24 ч. Курс лечения — 2 нед. Следует избегать резкой отмены.

Спрей для накожного нанесения: с расстояния 20 см производят распыление 1—2 доз и растирание его кончиками пальцев. После высыхания спрея можно закрыть кожу одеждой. Через 20 мин участки кожи можно мыть.

Мазь: начальная доза — 1 г мази 1—2 р/сут; наносят на область груди, внутреннюю поверхность предплечий или живот; минимальная площадь поверхности нанесения — 20 см².

Противопоказания

- Гиперчувствительность к нитратам.
- Детский возраст.
- Выраженная артериальная гипотензия.
- Токсический отек легких.
- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 силденафила (виагра) и др.
- Для в/в введения (за исключением особых обстоятельств):
 - геморрагический инсульт;
 - черепно-мозговая травма (повышает внутричерепное давление);
 - внутричерепная гипертензия;
 - тампонада сердца;
 - констриктивный перикардит;

— гиповолемия (должна быть скорректирована перед использованием препарата — риск выраженного снижения АД).

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения, особенно в случае постепенного увеличения дозы, необходим контроль АД и ЧСС.
- Частое назначение и высокие дозы могут вызывать развитие толерантности; в этом случае рекомендуется отмена на 24—48 ч или после 3—6 нед регулярного приема делать перерыв на 3—5 дней, заменив на это время изосорбид динитрат др. антиангинальными препаратами.
- В период приема изосорбид динитрата следует исключить употребление этанола.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Избегать резкой отмены препарата, дозу снижать постепенно.
- Для купирования приступов стенокардии, при остром инфаркте миокарда (в т.ч. осложненном острой левожелудочковой недостаточностью), отеке легких, нестабильной стенокардии, спазме коронарных артерий (профилактика и лечение при использовании сердечного катетера) используют сублингвальный, трансбуккальный или в/в пути введения.
- При необходимости использовать на фоне артериальной гипотензии следует одновременно вводить препараты, обладающие положительным инотропным эффектом, или применять средства вспомогательного кровообращения.
- Беременным и кормящим женщинам препарат назначают только по строгим показаниям.
- Неэффективен при сердечной недостаточности, обусловленной тампонадой сердца и токсическим отеком легких.

С осторожностью назначать:

Для всех форм (сопоставляя риск и пользу):

- при кровоизлиянии в мозг;
- при недавно перенесенной травме головы;
- при остром инфаркте миокарда (риск снижения АД и тахикардии, которые могут усилить ишемию);
- при закрытоугольной глаукоме (риск повышения внутриглазного давления);
- при тяжелой анемии;
- при тиреотоксикозе;
- при артериальной гипотензии с низким систолическим АД (может усугубить состояние, вызвав парадоксальную брадикардию и приступы стенокардии);
- при гипертрофической кардиомиопатии (возможно учащение приступов стенокардии);
- при тяжелой почечной недостаточности;

- при печеночной недостаточности (риск развития метгемоглобинемии);
- при беременности;
- в период лактации.

Для пероральных лекарственных форм:

- повышенная моторика ЖКТ;
- синдром мальабсорбции.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- «нитратная» головная боль;
- головокружение;
- гиперемия кожи лица;
- ощущение жара;
- тахикардия;
- снижение АД (в т.ч. ортостатическая гипотензия);
- редко — парадоксальное усиление приступов стенокардии и коллапс, ишемия мозга.

Со стороны нервной системы:

- скованность;
- сонливость;
- снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям (особенно в начале лечения).

Со стороны органа зрения:

- нечеткость зрения.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- возможно появление ощущения легкого жжения языка;
- сухость во рту.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Местные реакции:

- жжение;
- зуд;
- гиперемия кожи в месте аппликации.

Со стороны кожи и ее производных:

- эксфолиативный дерматит.

Другие эффекты:

- развитие толерантности (в т.ч. перекрестной к др. нитратам).

Передозировка

Симптомы: коллапс, обморок, сильная головная боль, выраженное головокружение, сердцебиение, зрительные расстройства, гипертермия, судороги, гиперемия кожи, потливость, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия (цианоз, аноксия), гиперпноз, диспноз, брадикардия, повышение внутричерепного давления, паралич, кома.

Лечение: промывание желудка; мазь, трандермальную систему удалить, буккальные таблетки удалить, а десну в месте их аппликации протереть; при метгемоглобинемии — в/в 1—2 мг/кг 1% раствора метиленового синего. При тяжелой гипотензии — в/в фенилэфрин (избегать эпинефрина, т.к. он способен усугубить гипотензию).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Снижение антиангинального эффекта
Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства	Уменьшение всасывания изосорбида динитрата в ЖКТ
Амиодарон, β-адреноблокаторы, верапамил	Усиление антиангинального действия
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антиангинального эффекта из-за повышения концентрации изосорбида динитрата в плазме
М-холиноблокаторы	Повышение внутриглазного давления

Синонимы

Динитросорбилонг (Россия), Изо Мак ретард (Германия), Изодинит (Болгария), Изокет (Германия), Изолонг (Израиль), Изосорбид динитрат (Франция), Кардикет (Германия), Кардонит (Польша), Нитросорбид (Россия)

**Изосорбида мононитрат
(Isosorbide mononitrate)**

Нитраты

Форма выпуска

Капс. 20 мг; 40 мг; 60 мг

Табл. 20 мг; 40 мг; 50 мг; 60 мг; 100 мг

Особенность химической структуры

Препарат активного метаболита изосорбида динитрата — изосорбида-5-мононитрата.

Механизм действия и основные эффекты

См. «Изосорбида динитрат».

Антиангинальный эффект наступает через 30—45 мин после приема внутрь и продолжается до 8—10 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция высокая, **биодоступность** — около 100%. Время достижения терапевтической концентрации (100 нг/мл) составляет 30 мин. $C_{\max}$ достигается через 1—1,5 ч, для форм ретард — через 8 ч. Связь с белками плазмы менее 4%.

Подвергается в печени денитрированию с образованием изосорбида или взаимодействует с глюкуроновой кислотой. $T_{1/2}$ — 5 ч. **Выводится** почками в основном в виде глюкуронидов.

Показания

- Стенокардия (профилактика).
- Сердечная недостаточность.
- Легочная гипертензия.
- Легочное сердце (лечение в составе комбинированной терапии).
- Спазм периферических артерий (облитерирующий эндартериит, ангиоспастический рети- нит).

Способ применения и дозы

Внутрь (таблетки, капсулы) за 1 ч до или через 2 ч после еды. Капсулы принимать, не разжевывая, запивая стаканом воды. Начальная доза — 10—20 мг 2 р/сут (для препаратов средней продолжительности действия) или по 40—50 мг 1 р/сут (для капсул ретард и таблеток депо). Начиная с 3—4 дня дозу можно увеличить до 20—40 мг 2 р/сут (для препаратов средней продолжительности действия), увеличивая дозу при необходимости до 60—80 мг/сут. Максимальная суточная доза — 80—100 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к нитратам.
- Детский возраст.
- Выраженная артериальная гипотензия.
- Токсический отек легких.
- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 силденафила (виагра) и др.

Предостережения, контроль терапии

См. «Изосорбида динитрат».

- В период терапии необходим контроль АД и ЧСС.
- В начале лечения возможно снижение способности к быстрым реакциям.

С осторожностью назначать (сопоставляя риск и пользу):

- при геморрагическом инсульте;
- при недавно перенесенной травме головы;
- при остром инфаркте миокарда (риск снижения АД и тахикардии, которые могут усилить ишемию);
- при закрытоугольной глаукоме (риск повышения внутриглазного давления);
- при тяжелой анемии;
- при тиреотоксикозе;
- при артериальной гипотензии с низким систолическим АД (может усугубить состояние, вызвав парадоксальную брадикардию и приступы стенокардии);
- при гипертрофической кардиомиопатии (возможны учащения приступов стенокардии);
- при тяжелой почечной недостаточности;
- при печеночной недостаточности (риск развития метгемоглобинемии);
- при беременности;
- в период лактации;
- кроме того, для пролонгированных лекарственных форм для приема внутрь — повышенная моторика ЖКТ, синдром мальабсорбции.

Побочные эффекты

См. «Изосорбида динитрат».

Передозировка

См. также «Изосорбида динитрат».

Лечение: промывание желудка; при метгемоглобинемии — внутрь или в/в аскорбиновая кислота (1 г), в/в 1—2 мг/кг 1% раствора метиленового синего, оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

Взаимодействие

См. также «Изосорбида динитрат».

Группы и ЛС	Результат
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление гипотензивного действия
Барбитураты	Ускорение метаболизма и снижение концентрации изосорбида мононитрата в крови
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Этанол	Усиление гипотензивного действия
Силденафил	Усиление гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия
Хинидин	Усиление гипотензивного действия
Прокаинамид	Усиление гипотензивного действия
Дигидроэрготамин	Повышение его концентрации в плазме

Синонимы

Изосорбида мононитрат (Франция, Россия), Кардисорб (Венгрия), Монизид (Болгария), Монизол (Югославия), Моно Мак (Германия), Монолонг (Израиль), Мононит (Польша), Мононитрат ретард (Италия), Моносан (Чешская Республика), Моночинкве (Италия), Оликард (Германия), Пектрол (Словения), Эфокс (Франция)



**Инворил
(Invoril)**

Ранбакси Лаборатории Лтд (Индия)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 5 мг; 10 мг

Механизм действия

Мощно ингибирует ангиотензинпревращающий фермент.

Показания

- Артериальная гипертензия любого генеза (в т.ч. и реноваскулярная).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания, возраста и реакции больного на проводимую терапию. Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Артериальная гипертензия: начальная доза — 5 мг 1 р/сут (по утрам), максимальная — 40 мг/сут в 1—2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза — 2,5 мг 1 р/сут (по утрам), возможно удвоение дозы каждые 1—2 нед до 10—20 мг/сут в 1—2 приема.

Предостережения, контроль терапии

При нарушении функции почек необходима коррекция дозы.

С осторожностью назначать:

- при дефиците в организме жидкости или натрия, возникшем в результате использования диуретиков (необходимо прекратить терапию диуретиками за 2—3 дня до назначения Инвора, начинать терапию дозы 2,5 мг/сут, в дальнейшем возможно еженедельное удвоение дозы).

Регистрационное удостоверение:

П № 013358/01-2001 от 17.09.2001

Индапамид (Indapamide)

Тиазидоподобные диуретики

Форма выпуска

Капс. 2,5 мг

Табл. 1,5 мг; 2,5 мг

Механизм действия

Угнетает реабсорбцию Na^+ и Cl^- преимущественно в начальной части дистальных канальцев. Блокирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Основные эффекты

- Оказывает диуретическое, сосудорасширяющее и гипотензивное действия. Увеличивает выделение с мочой Na^+ , Cl^- и в меньшей степени — K^+ и Mg^{2+} .
- Обладая способностью блокировать кальциевые каналы, повышает эластичность стенок

артерий и снижает ОПСС. Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца. Не влияет на содержание липидов в плазме (ЛПНП, ЛПВП), углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

- Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулирует синтез простагландина E_2 и простаглицлина, снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов.
- При назначении в высоких дозах не влияет на степень снижения АД, несмотря на увеличение диуреза.
- При систематическом приеме терапевтический эффект отмечается через 1—2 нед, достигает максимума к 8—12 нед и сохраняется до 8 нед; после однократного приема максимальный эффект отмечается через 24 ч.

Фармакокинетика

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность высокая.

Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции, но не влияет на количество всосавшегося вещества. C_{max} достигается через 1—2 ч после приема обычной лекарственной формы и через 12 ч после приема таблеток ретард. C_{max} после приема внутрь в дозе 5 мг составляет 260 нг/мл. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме в интервале между приемами 2 доз уменьшаются. C_{ss} устанавливается через 7 дней регулярного приема.

Связь с белками плазмы — 71—79%. Связывается также с эластином гладких мышц сосудистой стенки. Имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный), проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени. $\text{T}_{1/2}$ — 14 ч, конечный $\text{T}_{1/2}$ — 26 ч.

Почками **выводится** 60—70% в виде метаболитов (в неизменном виде выводится около 5—7%), через кишечник — 20—23%. У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется. Не кумулирует.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности.

Способ применения и дозы

Внутрь, предпочтительнее в утренние часы.

При артериальной гипертензии: в начальной дозе по 1,25—2,5 мг (непродолжительная форма) 1 р/сут или 1,5 мг (табл. ретард) утром. При недостаточной эффективности через 4—8 нед целесообразно к терапии добавить лекарственные средства с иным механизмом действия (увеличение дозы нецелесообразно — при отсутст-

вии существенного усиления действия отмечается рост побочных эффектов).

При отеком синдроме: начальная доза 2,5 мг/сут, при необходимости через 1 нед возможно увеличение дозы до 5 мг.

Противопоказания

- Тяжелая печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией) и/или почечная недостаточность.
- Анурия.
- Гипокалиемия.
- Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Галактоземия.
- Гиперчувствительность.
- Декомпенсированный сахарный диабет с кетоацидозом — для высоких доз, требующихся для лечения отеком синдрома.
- Синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы, непереносимость лактозы — для лекарственных форм, содержащих лактозу.

Предостережения, контроль терапии

- На фоне приема индапамида следует систематически контролировать концентрацию K^+ , Na^+ , Mg^{2+} в плазме (могут развиваться электролитные нарушения), pH, концентрацию глюкозы, мочевого кислоты и остаточного азота.
- Первое измерение концентрации K^+ в крови следует провести в течение первой недели лечения.
- У больных, принимающих сердечные гликозиды, слабительные препараты, на фоне гиперальдостеронизма, а также у лиц пожилого возраста показан тщательный контроль содержания K^+ и креатинина.
- Наиболее тщательный контроль показан у больных циррозом печени (особенно с отеками или асцитом — риск развития метаболического алкалоза, усиливающего проявления печеночной энцефалопатии), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, а также у лиц пожилого возраста. К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT на ЭКГ (врожденным или развившемся на фоне какого-либо патологического процесса).
- Гиперкальциемия на фоне приема индапамида может быть следствием ранее недиагностированного гиперпаратиреоза.
- У больных сахарным диабетом крайне важно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно при гипокалиемии.
- Значительная дегидратация может привести к развитию острой почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации). Больным необходимо компенсировать потерю воды и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.
- Индапамид может дать положительный результат при проведении допинг-контроля.

- Больным с артериальной гипертензией и гипонатриемией (вследствие приема диуретиков) необходимо за 3 дня до начала приема ингибиторов АПФ прекратить прием диуретиков (при необходимости прием диуретиков можно возобновить несколько позже), либо им назначают начальные низкие дозы ингибиторов АПФ.
- Производные сульфонамидов могут обострять течение системной красной волчанки (необходимо иметь в виду при назначении индапамида).
- Эффективность и безопасность у детей не установлена.

С осторожностью назначать:

- при гипонатриемии и др. нарушениях водно-электролитного обмена;
- при умеренной печеночной и/или почечной недостаточности;
- при асците;
- при ишемической болезни сердца;
- при сердечной недостаточности;
- при удлинении интервала QT;
- при гиперурикемии (особенно проявляющейся подагрой или уратным нефролитиазом);
- при гиперпаратиреозе;
- при беременности;
- в периоде лактации;
- в пожилом возрасте и возрасте до 18 лет (отсутствие достаточного опыта);
- при декомпенсированном сахарном диабете с кетоацидозом — для низких доз, требующихся для лечения артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- более 5% — ортостатическая гипотензия, изменения на ЭКГ (гипокалиемия), аритмия, сердечцебиение.

Со стороны пищеварительной системы:

при использовании в дозе 1,25 мг:

- более 5% — запор или диарея, тошнота, абдоминальная боль.

В дозе 2,5—5 мг (дополнительно):

- более 5% — рвота, гастралгия, снижение аппетита, сухость во рту.

Со стороны нервной системы:

при использовании в дозе 1,25 мг:

- более 5% — астения, нервозность;
- менее 5% — головная боль, головокружение.

В дозе 2,5—5 мг (дополнительно):

- более 5% — легкое головокружение, сонливость, бессонница, депрессия;
- менее 5% случаев — повышенная утомляемость, общая слабость, летаргия, вялость, недомогание, спазм мышц, нервозность, напряженность, тревожность, раздражительность, ажитация.

Со стороны органа зрения:

при использовании в дозе 1,25 мг:

- более 5% — конъюнктивит.

В дозе 2,5—5 мг (дополнительно):

- более 5% — нарушение зрения.

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Со стороны дыхательной системы:

- более 5% — кашель, фарингит, синусит;
- менее 5% — ринит.

Со стороны мочевыделительной системы:

- более 5% — частые инфекции, никтурия, полиурия, учащенное мочеиспускание.

Аллергические реакции:

- более 5% — сыпь, крапивница, зуд, васкулит.

Со стороны обмена веществ:

- более 5% — гиперурикемия, гипергликемия, гипонатриемия, гипохлоремия, повышение азота мочевины в плазме крови, гиперкреатининемия, глюкозурия, гиперкальциемия.

Другие эффекты:

при использовании в дозе 1,25 мг:

- более 5% — гриппоподобный синдром, боль в грудной клетке;
- менее 5% — инфекции, боль в спине.

В дозе 2,5—5 мг (дополнительно):

- более 5% — снижение потенции, либидо, потливость, снижение массы тела, покалывание в конечностях.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, слабость, нарушение функции ЖКТ, водно-электролитные расстройства, в некоторых случаях — чрезмерное снижение АД, угнетение дыхания. У пациентов с циррозом печени возможно развитие печеночной комы.

Лечение: промывание желудка, коррекция водно-электролитных расстройств, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Снижение гипотензивного эффекта
Амфотерицин В (в/в)	Повышение риска развития гипокалиемии
Антиаритмические препараты I A класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, бретилий, соталол), винкамин, пентамидин	Развитие аритмии по типу torsades de pointes
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление гипотензивного эффекта и увеличение риска развития ортостатической гипотензии
Баклофен	Усиление гипотензивного действия
ГК и минералокортикоиды	Снижение гипотензивного эффекта, повышение риска развития гипокалиемии
Трициклические антидепрессанты типа имипрамина	Усиление гипотензивного эффекта и увеличение риска развития ортостатической гипотензии

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы АПФ	Увеличение риска развития артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при имеющемся стенозе почечной артерии)
Йодсодержащие контрастные средства	Увеличение риска развития нарушений функции почек
Калийсберегающие диуретики	Возможность развития гипо- или гиперкалиемии, особенно у больных сахарным диабетом и с почечной недостаточностью
Метформин	Усугубление молочнокислого ацидоза
Недеполяризующие миорелаксанты	Усиливает блокаду нервно-мышечной передачи
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Препараты кальция	Повышение риска развития гиперкальциемии
Препараты лития	Нефротоксическое действие
Салуретики (петлевые, тиазидные)	Повышение риска развития гипокалиемии
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития гипокалиемии, дигиталисной интоксикации
Слабительные средства	Повышение риска развития гипокалиемии
Сультоприд, эритромицин (в/в)	Развитие аритмии по типу torsades de pointes
Тетракозактид	Снижение гипотензивного эффекта, повышение риска развития гипокалиемии
Циклоспорин	Повышение риска развития гиперкреатининемии
Непрямые антикоагулянты	Снижение эффекта

Синонимы

Акрипамид (Россия), Арифон (Франция), Веро-Индапамид (Россия), Индап (Чешская Республика), Индапамид (различные производители), Памид (Израиль), Франтел (Россия)



**Индапамид
(Indapamide)**

Скопинфарм (Россия)

Индапамид (Indapamide)
Тиазидоподобные диуретики

Форма выпуска

Капс. 2,5 мг

Механизм действия

Нарушает реабсорбцию Na^+ в кортикальном сегменте петли Генле. Увеличивает выделение с мочой ионов Na^+ , Cl^- и в меньшей степени — ионов K^+ и Mg^{2+} . Селективно блокирует «медленные» кальциевые каналы; не влияет на содержание липидов в плазме крови (ТГ, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности); не влияет на углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом). Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулирует синтез простагландина E_2 , снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов.

Гипотензивный эффект развивается к концу первой недели, сохраняется в течение 24 ч на фоне однократного приема.

Основные эффекты

- Повышает эластичность стенок артерий.
- Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление.
- Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

Фармакокинетика

Быстро и полностью **всасывается** из ЖКТ (прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции), **биодоступность** — 93%. C_{max} в плазме крови — 1—2 ч после приема внутрь. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в интервале между приемами уменьшаются через 7 дней регулярного приема. $T_{1/2}$ — 18 ч, связь с белками плазмы крови — 79%. Связывается также с эластином гладких мышц сосудистой стенки. Имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный), **проникает** в грудное молоко.

Метаболизируется в печени. Почками **выводится** 60—80% в виде метаболитов (в неизменном виде — около 5%), через кишечник — 20%. У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется. Не кумулирует.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, по утрам. Суточная доза — 2,5 мг 1 р/сут, повышать не рекомендуется (увеличение риска побочных действий без усиления антигипертензивного эффекта). При отсутствии терапевтического эффекта через 4—8 нед следует назначить антигипертензивное ЛС (не диуретик). При использовании двух ЛС доза Индапамида не меняется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Анурия.

- Гипокалиемия.
- Выраженная печеночная (в т.ч. с энцефалопатией) и/или почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT.

Предостережения, контроль терапии

- У больных, принимающих сердечные гликозиды, слабительные ЛС, на фоне гиперальдостеронизма, а также у лиц пожилого возраста показан контроль содержания K^+ , креатинина.
- На фоне приема Индапамида следует систематически контролировать концентрацию K^+ , Na^+ , Mg^{2+} в плазме (могут развиваться электролитные нарушения), рН, концентрацию глюкозы, мочевой кислоты и остаточного азота.
- Первое измерение концентрации K^+ в крови следует провести в течение первой недели от начала лечения.
- Гиперкальциемия на фоне приема Индапамида может быть следствием ранее недиагностированного гиперпаратиреоза.
- Значительная дегидратация может привести к развитию острой почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации). Больным необходимо компенсировать потерю воды и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.
- Индапамид может дать положительный результат при проведении допинг-контроля.
- Больным с артериальной гипертензией и гипонатриемией (вследствие приема диуретиков) необходимо за 3 дня до начала приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента прекратить прием диуретиков (можно возобновить позже), либо первоначально назначить низкие дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете в стадии декомпенсации, гиперурикемии, особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом (необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии);
- при циррозе печени (особенно с развившимися отеками или асцитом — риск развития метаболитического алкалоза, усиливающего проявления печеночной энцефалопатии);
- при ишемической болезни сердца;
- при сердечной недостаточности;
- при лечении пожилых больных;
- при лечении больных с увеличенным интервалом QT на ЭКГ (врожденным или развившемся на фоне какого-либо патологического процесса);
- при системной красной волчанке (обостряется течение).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- анорексия;
- сухость во рту;
- гастралгия;
- рвота;
- диарея;
- панкреатит;
- запор.

Со стороны нервной системы:

- астения;
- нервозность;
- головная боль;
- головокружение;
- сонливость, вертиго;
- бессонница;
- депрессия;
- повышенная утомляемость;
- общая слабость;
- недомогание;
- спазм мышц;
- напряженность;
- раздражительность;
- тревога;
- покалывание в конечностях.

Со стороны органа зрения:

- конъюнктивит;
- нарушение зрения.

Со стороны дыхательной системы:

- кашель;
- фарингит;
- синусит;
- ринорея;
- ринит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия;
- аритмия;
- сердцебиение.

Со стороны мочевыделительной системы:

- частые инфекции;
- никтурия;
- полиурия.

Аллергические реакции:

- сыпь;
- крапивница;
- зуд;
- геморрагический васкулит.

Со стороны обмена веществ:

- гиперурикемия;
- гипергликемия;
- гипокалиемия;
- гипохлоремия;
- гипонатриемия;
- гиперкальциурия;
- повышение в плазме крови азота мочевины;
- гиперкреатининемия;
- снижение массы тела;
- глюкозурия.

Со стороны кожи и ее производных:

- потливость.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции;
- снижение либидо.

Другие эффекты:

- гриппоподобный синдром;
- боль в грудной клетке;
- боль в спине;
- обострение системной красной волчанки.
- инфекции.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, слабость, нарушение функции ЖКТ, водно-электролитные нарушения, в некоторых случаях — чрезмерное снижение АД, угнетение дыхания. У пациентов с циррозом печени возможно развитие печеночной комы.

Лечение: промывание желудка, коррекция водно-электролитного баланса, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Салуретики, сердечные гликозиды, глюко- и минералокортикоиды, тетракозактид, амфотерицин В (в/в), слабительные ЛС	Повышается риск развития гипокалиемии
Сердечные гликозиды	Повышается вероятность развития дигиталисной интоксикации
Препараты Ca^{2+}	Повышается вероятность развития гиперкальциемии
Метформин	Возможно усугубление молочнокислого ацидоза
Литий	Нефротоксическое действие
Астемизол, эритромицин (в/в), пентамидин, сультоприд, терфенадин, винкамин, антиаритмические препараты I A класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, бретилиум, соталол)	Возможно развитие аритмии по типу torsades de pointes
НПВС, глюкокортикоиды, тетракозактид, симпатомиметики	Снижается гипотензивный эффект
Баклофен	Усиливается гипотензивный эффект
Калийсберегающие диуретики	Возможно развитие гипо- или гиперкалиемии (особенно у больных сахарным диабетом и почечной недостаточностью)

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Увеличивается риск развития артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при имеющемся стенозе почечной артерии)
Контрастные йодсодержащие средства в высоких дозах	Увеличивается риск обезвоживания организма
Имипраминовые (трициклические) антидепрессанты и антипсихотические ЛС	Увеличивается риск развития ортостатической гипотензии
Циклоспорин	Увеличивается риск развития гиперкреатининемии
Непрямые антикоагулянты (производные кумарина или индандиона)	Ослабление их действия вследствие повышения концентрации факторов свертывания в результате уменьшения объема циркулирующей крови и повышения их продукции печенью
Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление блокады нервно-мышечной передачи

Регистрационное удостоверение:
Р № 002988/01 от 11.11.2003

Индобуфен (Indobufen)

Антиагреганты (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл. 200 мг

Механизм действия

Блокирует ферменты арахидонового каскада (циклооксигеназу-1, циклооксигеназу-2 и тромбоксансинтетазу), что приводит к уменьшению концентрации тромбоксана A_2 (мощного индуктора агрегации тромбоцитов) и относительно увеличению на этом фоне содержания простаглицлина простаглицлина I_2 , который, активируя аденилатциклазу в тромбоцитах, снижает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и подавляет способность тромбоцитов к адгезии и агрегации, препятствует тромбообразованию при контакте с инородными поверхностями или при патологических изменениях сосудов. Не оказывает влияния на факторы свертывания крови, несколько удлиняет время кровотечения.

Механизмы других эффектов сходны с таковыми НПВС: снижение концентрации простаг-

ландинов в очаге воспаления, снижение концентрации эндогенных альгогенов и уменьшение чувствительности к ним болевых рецепторов.

Основные эффекты

- Антиагрегантное, противовоспалительное и анальгезирующее действия.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая и высокая. T_{max} — 2 ч. Связь с белками плазмы — 99%. **Метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 8 ч. **Выводится** почками (до 75%) в виде метаболитов и в активной форме. После однократного приема действует в течение 12 ч.

Показания

- Ишемические цереброваскулярные заболевания.
- Заболевания сердечно-сосудистой системы.
- Атеросклеротические поражения периферических и центральных сосудов.
- Ангиопатии на фоне сахарного диабета.
- Тромбофлебит.
- Тромбоз вен.
- Нарушения липидного обмена.
- Гемодиализ.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды. Суточная доза — 200—400 мг за 2 приема; для длительного применения — 200 мг/сут. Пожилым больным (более 65 лет) — 100—200 мг/сут.

Перед сеансом гемодиализа доза подбирается индивидуально, обычно 100 мг парентерально (в/в или в/м).

При хронической почечной недостаточности в зависимости от показателя клиренса креатинина необходимо уменьшение дозы: более 80 мл/мин — 100—200 мг 2 р/сут, при 40—80 мл/мин — 100 г 1 или 2 р/сут, менее 40 мл/мин — 100 мг через день или 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Геморрагический синдром.
- Гемофилия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Язвенный колит.
- Бронхиальная астма.
- Эмфизема легких.
- Сердечная недостаточность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- метеоризм;
- запор;
- эрозии и язвы ЖКТ;
- нарушение функции печени;
- желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек;
- гематурия.

Со стороны системы гемостаза:

- кровоточивость десен;
- носовые кровотечения.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм.

Другие эффекты:

- отеки;
- аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: возможно развитие кровотечений.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие антиагрегантные средства	Усиливают действие индобуфена
НПВС	Усиливают действие индобуфена
Антациды	Снижают всасывание индобуфена
Колестирамин	Снижает всасывание индобуфена

Синонимы

Ибустрин (Италия)

 Ионик® (Ionik®) Оболенское (Россия)
Индапамид (Indapamide) Тиазидоподобные диуретики

Форма выпуска

Табл., п.о., 2,5 мг

Механизм действия

Вызывает умеренный салуретический и диуретический эффекты, связанные с ингибированием реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода и в меньшей степени — ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона.

В дозе 2,5 мг оказывает антигипертензивное действие, не вызывая выраженного диуретического эффекта.

Обладает способностью блокировать «медленные» кальциевые каналы, повышает эластичность стенок артерий и снижает ОПСС.

Уменьшение ОПСС обусловлено несколькими механизмами: снижением концентрации внутриклеточного натрия; угнетением притока ионов кальция в гладкомышечные элементы сосудистой стенки, что уменьшает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; повышением синтеза простагландинов, обладающих вазодилатирующей активностью.

Антигипертензивное действие индапамида проявляется только при исходно повышенном АД.

В терапевтических дозах не влияет на липидный и углеводный обмен; не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина. Уменьшает экскрецию ионов кальция с мочой, что позволяет назначать его больным с выраженным остеопорозом и нефролитиазом.

Антигипертензивный эффект развивается через 7—10 дней после начала приема и достигает максимума через 3 мес регулярного применения.

Основные эффекты

- Равномерно снижает АД в течение 24 ч и эффективно предотвращает подъем АД в ранние утренние часы.
- При регулярном применении уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка.
- Увеличивает скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией с нарушением функции почек.
- Уменьшает альбуминурию у больных сахарным диабетом.
- При длительном регулярном применении уменьшает риск развития мозгового инсульта.

Фармакокинетика

После приема внутрь индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи несколько замедляет скорость абсорбции. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема внутрь 2,5 мг индапамида. **Биодоступность** составляет 93%. Связывание с белками плазмы — 71—79%. Широко распределяется в организме. Не кумулирует. $T_{1/2}$ в среднем 18 ч. 70% **выводится** почками, преимущественно в виде метаболитов, 5% — с мочой в неизменном виде.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутри, не разжевывая, 2,5 мг/сут, в один прием, утром.

Дозировка при моно- и комбинированной терапии не меняется.

Максимальная суточная доза — 2,5 мг.

Противопоказания

- Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Декомпенсация функции почек, печени.
- Тяжелые формы сахарного диабета и кетоацидоз.
- Тяжелые формы подагры.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Гиперчувствительность.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- При применении в высоких дозах гипотензивное действие не усиливается, в то время как диуретический эффект увеличивается. Следует учитывать, что при применении индапамида в высоких дозах (5 мг) возможно развитие гипонатриемии, гипомagneмии, гипохлоремии и гипохлоремического алкалоза.
- При длительном применении следует придерживаться диеты, богатой калием. При появлении признаков дефицита калия показано назначение препаратов калия.
- При назначении больным с заболеваниями печени и почек необходимо контролировать уровень калия в крови. У больных с гиперурикемией рекомендуется регулярно определять содержание мочевой кислоты в крови.

С осторожностью назначать:

- пациентам с указаниями в анамнезе на аллергические реакции к производным сульфонамидов.

Побочные эффекты

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия.

Со стороны пищеварительной системы (редко):

- тошнота;
- чувство дискомфорта в эпигастрии.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны нервной системы:

- слабость;
- утомляемость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотония.

Передозировка

Препарат отличается большой терапевтической широтой и не оказывает токсического действия даже при превышении терапевтической дозы в 27 раз.

Симптомы: гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, головокружение, судороги, спутанность сознания.

Лечение: меры, направленные на элиминацию препарата; симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Препараты лития	Повышение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся симптомами передозировки
НПВС	Снижение гипотензивного действия индапамида. При необходимости назначения НПВС на фоне терапии индапамидом следует контролировать функцию почек и компенсировать гиповолемию
Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды, слабительные и другие ЛС, вызывающие гипокалиемию	Повышается риск развития гипокалиемии. Необходим постоянный контроль за уровнем калия в плазме крови, компенсация потерь калия
Сердечные гликозиды	В случае гипокалиемии возможно усиление токсического действия сердечных гликозидов
Гипотензивные ЛС	Усиление гипотензивного эффекта
Астемизол, бепридил, галофантрин, пентамидин, сультоприд, терфенадин, винкамин	Повышается вероятность возникновения аритмии типа «пируэт»

Регистрационное удостоверение:

Р № 002521/01 от 06.02.2004

Ирбесартан (Irbesartan)

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Форма выпуска

Табл. 150 мг; 300 мг

Механизм действия

Антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT1). Снижает концентрацию альдостерона в плазме, устраняет сосудосуживающее действие ангиотензина II. Не ингибирует киназу II, разрушающую брадикинин; не влияет на концентрацию триглицеридов и холестерина.

Основные эффекты

- Снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку, системное АД и давление в малом круге кровообращения.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая и полная, **биодоступность** — 60—80%. $T_{\max}$ в плазме — 1,5—2 ч, связь с белками плазмы — 90%, C_{ss} в плазме достигается через 3 дня, объем распределения — 53—93 л.

Метаболизируется в печени путем окисления с участием цитохромов и последующей конъюгации с образованием неактивных метаболитов (ирбесартана глюкуронид). $T_{1/2}$ — 11—15 ч. **Выводится** печенью (80%) и почками (20%). Не кумулирует. Не удаляется при гемодиализе.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды или натошак, табл. проглатывают целиком, запивая водой. Начальная и поддерживающая доза — 150 мг/сут в один прием; при необходимости дозу увеличивают до 300 мг/сут (дальнейшее увеличение дозы не приводит к усилению выраженности гипотензивного эффекта).

В случае отсутствия эффекта при монотерапии дополнительно назначают низкие дозы диуретиков (гидрохлортиазид).

Начальная доза у пациентов с дегидратацией, гипонатриемией (в результате лечения диуретиками, ограничения соли в питании, диареи, рвоты), находящихся на гемодиализе — 75 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.
- Пожилой возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение должно осуществляться под контролем АД.

С осторожностью назначать:

- при хронической сердечной недостаточности;
- при дегидратации и гипонатриемии;
- при гемодиализе;
- при диете с ограничением соли;
- при диарее;
- при рвоте;
- при одностороннем или двустороннем стенозе почечной артерии;
- при почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- нарушение функции печени;
- гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек.

Передозировка

Симптомы: тахи- или брадикардия, чрезмерное снижение АД, коллапс.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия; гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Диуретики	Усиление действия ирбесартана
Гипотензивные средства	Усиление действия ирбесартана
Препараты, метаболизирующиеся при участии системы цитохрома P450 изофермента CYP2C9 или ее ингибирующих	Возможно влияние на метаболизм ирбесартана

Синонимы

Апровель (Франция)



Ирузид®
(Iruzid®)

БЕЛУПО (Республика Хорватия)
по лицензии МЕРК & КО., ИНК. (США)

Ингибиторы АПФ, диуретики

Форма выпуска и состав

Табл. № 30

1 табл. содержит: лизиноприл 20 мг; гидрохлортиазид 12,5 мг

Механизм действия:

Ирузид — комбинированный препарат, содержащий ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл) и диуретик (гидрохлортиазид).

Лизиноприл — синтетическое производное пептида, пероральный ингибитор АПФ, ведущий к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, уменьшению выделения альдостерона и, как следствие, к снижению АД у больных артериальной гипертензией и улучшению течения сердечной недостаточности.

Основным механизмом антигипертензивного действия лизиноприла является воздействие на ренин-ангиотензиновую систему, однако отмечено, что лизиноприл снижает АД даже у больных артериальной гипертензией с низким уровнем ренина.

У больных эссенциальной артериальной гипертензией снижение АД связано с уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления при небольшом изменении или отсутствии изменений частоты сердечных сокращений.

Гидрохлоротиазид — тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивными свойствами; гипотензивное действие развивается за счет расширения артериол. Не оказывает влияния на нормальное АД.

При одновременном применении лизиноприл и гидрохлоротиазид оказывают аддитивное антигипертензивное действие.

Фармакокинетика

Начало действия **лизиноприла** наступает в течение 1—2 ч после приема внутрь, максимальный антигипертензивный эффект отмечается через 6 ч. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение длительного времени (более суток). У некоторых больных стабильное действие развивается через 2—4 нед лечения. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит резкого повышения АД.

Диуретический эффект **гидрохлоротиазида** наступает через 1—2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается 6—12 ч. Антигипертензивное действие наступает через 3—4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3—4 нед.

Основные эффекты

- Обладает антигипертензивным и диуретическим действиями.

Показания

- Артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 р/сут.

Эссенциальная гипертензия: по 1 табл. 1 р/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 2 табл. 1 р/сут.

При почечной недостаточности: у больных с клиренсом креатинина >30 и <80 мл/мин препарат можно применять только после титрования дозы отдельных компонентов препарата. Рекомендованная начальная доза лизиноприла при неосложненной почечной недостаточности составляет 5—10 мг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату, др. ингибиторам АПФ и производным сульфаниламидов.
- Анурия.

- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Ангионевротический отек в анамнезе.
- Наследственный отек Квинке.
- Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран.
- Порфирия.
- Прекома.
- Печеночная кома.
- Гиперкалиемия.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Необходимо прекратить прием диуретиков за 2—3 дня до начала лечения Ирузидом.

Побочные эффекты

- У большинства пациентов побочные явления легкие и преходящие, наиболее часто встречаются головокружение и головная боль.
- При применении ингибиторов АПФ иногда отмечается сухой длительный кашель, исчезающий после прекращения лечения.

Регистрационное удостоверение:

П № 015463/01 от 19.01.2004



Ирумед®
(Irumed®)

БЕЛУПО (Республика Хорватия)
по лицензии MERK & CO., ИНК.
(США)

Лизиноприл (Lisinopril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска и состав

Табл. № 30

1 табл. содержит: лизиноприл 5 мг; 10 мг или 20 мг

Механизм действия

Ингибирование АПФ приводит к снижению содержания ангиотензина II в плазме крови, уменьшению выделения альдостерона и, как следствие, к снижению АД у больных артериальной гипертензией, улучшению течения сердечной недостаточности. У больных артериальной гипертензией лизиноприл снижает АД в положении как лежа, так и стоя, без развития компенсаторной тахикардии.

У больных эссенциальной артериальной гипертензией снижение АД связано с уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления при небольшом изменении или отсутствии изменений частоты сердечных сокращений.

У больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сердечные гликозиды и

диуретики, длительное применение Ирумеда уменьшает общее периферическое сопротивление, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение сердечного выброса и повышение толерантности миокарда к нагрузкам.

Основные эффекты

- Препарат обладает антигипертензивным действием.

Фармакокинетика

Начало действия лизиноприла наступает в течение 1—2 ч после приема внутрь, максимальный антигипертензивный эффект отмечается через 6 ч. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение длительного времени (более суток). У некоторых больных стабильное действие препарата развивается через 2—4 нед лечения. В случае резкого прекращения терапии лизиноприлом не происходит резкого повышения АД. Прием пищи не влияет на всасывание препарата.

Лизиноприл практически **не метаболизируется и выводится** почками в неизменном виде. Период полувыведения — 12 ч.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т.ч. и реноваскулярная) — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с др. антигипертензивными средствами.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Острый инфаркт миокарда (у пациентов со стабильными гемодинамическими показателями в первые сутки после инфаркта).
- Диабетическая нефропатия.

Способ применения и дозы

Принимают 1 р/сут, примерно в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Эссенциальная гипертензия: рекомендуется начинать лечение с дозы 5 мг 1 р/сут. Средняя поддерживающая доза составляет 20—40 мг 1 р/сут. Максимальная суточная доза — 80 мг. При необходимости возможно применение в сочетании с др. антигипертензивными препаратами.

Лечение диуретиками следует прекратить за 2—3 дня до начала лечения Ирумедом.

Дозу препарата при **почечной недостаточности** определяют в зависимости от показателей клиренса креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/день)
30—70	5—10
10—30	2,5—5
10	2,5
(включая больных на лечении диализом)	

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза составляет 2,5 мг 1 р/сут. Поддерживающая доза — 5—20 мг 1 р/сут. Возможно одновременное применение с диуретиками и/или сердечными гликозидами.

Острый инфаркт миокарда: в первые сутки — 5 мг внутрь, затем 5 мг через сутки, 10 мг через двое суток и далее по 10 мг 1 р/сут в течение 6 нед. В начале лечения или в течение первых трех суток после острого инфаркта миокарда больным с низким систолическим давлением (120 мм рт. ст. и ниже) назначается меньшая доза — 2,5 мг/сутки.

Диабетическая нефропатия: у пациентов с сахарным диабетом I и II типа рекомендуемая доза — 10 мг 1 р/сут. Если это необходимо, дозу можно повысить до 20 мг 1 р/сут с целью достижения значений АД ниже 130/80 мм рт. ст. в положении сидя.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату и др. ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек в анамнезе.
- Наследственный отек Квинке.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Выраженные нарушения функции почек.
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.
- Состояние после трансплантации почки.
- Азотемия.
- Гиперкалиемия.
- Стеноз устья аорты.
- Первичный гиперальдостеронизм.

Предостережения, контроль терапии

- Симптоматическая гипотензия: необходимо применять с осторожностью при заболеваниях, сопровождающихся снижением объема жидкости (диарея, рвота), предшествующей терапии диуретиками, диализе, у больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью (у таких больных риск развития симптоматической гипотензии возрастает).
- В случае развития выраженного снижения АД больного следует поместить в положение лежа и, если необходимо, ввести в/в 0,9% раствор NaCl. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.
- При остром инфаркте миокарда показана стандартная терапия (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы). Ирумед можно применять с в/в введением или с применением трансдермальных систем нитроглицерина.
- Повышенная чувствительность/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или

гортани редко наблюдался у больных, получающих ингибиторы АПФ, включая Ирумед. В этом случае лечение препаратом необходимо прекратить, установить за больным врачебное наблюдение до полной регрессии симптомов; возможно назначение антигистаминных препаратов. При ангионевротическом отеке с вовлечением гортани показано проведение соответствующей терапии (введение адреналина, антигистаминных препаратов).

- Кашель: при применении ингибиторов АПФ отмечается кашель, исчезающий после прекращения лечения.
- Содержание калия в сыворотке: в некоторых случаях при приеме препарата отмечалась гиперкалиемия. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена или амилорида), препаратов калия или заместителей соли, содержащих калий, особенно у больных с нарушенной функцией почек.
- Применение в период беременности противопоказано. Данные о проникновении препарата в материнское молоко отсутствуют. На период лечения препаратом грудное вскармливание следует отменить.

Побочные эффекты

- У большинства пациентов побочные явления легкие и преходящие, наиболее часто встречаются головокружение, головная боль, диарея, усталость, кашель и тошнота.
- Редко встречаются аллергические реакции: ангионевротический отек, кожные высыпания,

зуд, лихорадка, положительные результаты анализа на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз, фотосенсибилизация.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД.

Лечение: в/в введение 0,9% раствора NaCl и по возможности применение ангиотензина II. Возможно также применение гемодиализа.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия, заменители соли, содержащие калий	Повышается риск развития гиперкалиемии
Диуретики	Выраженное снижение АД
Другие антигипертензивные препараты	Аддитивный эффект
Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин и др.), эстрогены	Снижение антигипертензивного действия лизиноприла
Литий	Замедление выведения лития из организма
Антациды и холес-тирамин	Снижение всасывания в ЖКТ

Регистрационное удостоверение:

П № 015433/01 от 22.12.2003

К

Кандесартан (Candesartan)

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Форма выпуска

Табл. 4 мг; 8 мг; 16 мг

Механизм действия

Антагонист рецепторов ангиотензина II, избирательно действует на AT_1 -рецепторы ангиотензина II (образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией). Не проявляет свойств агониста (не влияет на АПФ и не приводит к накоплению брадикинина или субстанции Р, не связывается с рецепторами других гормонов, не влияет на состояние ионных каналов, участвующих в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы). В результате блокирования AT_1 -рецепторов ангиотензина II происходит компенсаторное дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме. Гипотензивный эффект обусловлен снижением ОПСС, при этом отсутствует влияние на ЧСС. Повышает почечный кровоток (не изменяет или повышает скорость клубочковой фильтрации), снижает сосудистое сопротивление в почках. Не влияет на концентрацию глюкозы и состав липидов крови. Обеспечивает дозозависимое, плавное снижение АД.

Начало гипотензивного действия после приема первой дозы обычно развивается в течение 2 ч, длительность эффекта — 24 ч. На фоне продолжающейся терапии препаратом в фиксированной дозе максимальное снижение АД обычно достигается в течение 2—4 нед и сохраняется на протяжении всего лечения.

Основные эффекты

- Вазодилатирующее, гипотензивное и диуретическое действия.

Фармакокинетика

Кандесартан цилекситил является пролекарством, в организме быстро (посредством эфирного гидролиза) превращается в активное вещество кандесартан. Расчетная абсолютная **биодоступность** таблетированной формы — около 15% и не зависит от приема пищи. Время достижения

C_{max} — 3—4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). Объем распределения — 0,13 л/кг. Связь с белками — 99,8%.

Незначительно **метаболизируется** в печени (20—30%) при участии цитохрома P450 CYP2C8 с образованием неактивного производного. Конечный $T_{1/2}$ — 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс — 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс — около 0,19 мл/мин/кг. **Выводится** почками и с желчью, в основном в неизменном виде, в незначительной степени — в виде метаболита: почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции) — 26% в виде кандесартана и 7% в виде неактивного метаболита, с желчью — 56% и 10% соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы.

У пожилых больных (старше 65 лет) C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 80% соответственно, по сравнению с молодыми пациентами. Однако реакция со стороны АД и возможные побочные эффекты при применении не зависят от возраста пациентов.

У пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 70% соответственно, тогда как $T_{1/2}$ препарата не изменяется по сравнению с больными с нормальной функцией почек.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 110% соответственно, а $T_{1/2}$ препарата повышается в 2 раза. У больных с легкой и средней степенью нарушений функции печени наблюдалось повышение AUC на 23%.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, в начальной дозе — 8 мг 1 р/сут, вне зависимости от приема пищи. При необходимости дозу повышают до 16 мг. Для больных с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестаозом начальная доза составляет 4 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

- Первичный гиперальдостеронизм (резистентность к терапии).

Предостережения, контроль терапии

- До и во время лечения необходим мониторинг АД, функции почек (креатинина в плазме), концентрации K^+ , Li^+ в сыворотке крови (при комбинированном применении препаратов).
 - У больных со сниженным ОЦК (в т.ч. в результате терапии диуретиками), при ограничении потребления соли, при проведении диализа, при диарее и рвоте возможно развитие симптоматической гипотензии.
 - Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего лечения после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.
 - Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), особенно чувствительны к препаратам, действующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Назначение подобных препаратов сопровождается у этих больных резкой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией и реже — острой почечной недостаточностью.
 - Резкое снижение АД (у больных с ишемической кардиопатией или цереброваскулярными заболеваниями ишемического генеза) при использовании гипотензивных средств может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта. По сравнению с ингибиторами АПФ развитие кашля встречается реже.
 - В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
 - При недостаточном снижении АД рекомендуется сочетание с тиазидным диуретиком.
- С осторожностью назначать:**
- при почечной недостаточности;
 - при двустороннем стенозе почечных артерий;
 - при стенозе почечной артерии единственной почки;
 - при гиперкалиемии;
 - при стенозе аортального и митрального клапана;
 - при гипертрофической кардиомиопатии;
 - при снижении ОЦК;
 - в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- повышение уровня АЛТ.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- боль в спине;
- артралгия;
- миалгия.

Со стороны системы крови (крайне редко):

- лейкопения;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль.

Со стороны дыхательной системы:

- кашель;
- инфекции верхних дыхательных путей;
- фарингит;
- ринит.

Аллергические реакции:

- ангионевротический отек;
- крапивница;
- зуд.

Со стороны обмена веществ:

- гиперурикемия;
- подагра.

Другие эффекты:

- «приливы» крови к лицу.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, головокружение, тахикардия.

Лечение: уложить пациента на спину, ноги приподнять, при необходимости — увеличение ОЦК путем инфузии 0,9% раствора NaCl, назначение симпатомиметических препаратов. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
ЛС, влияющие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон	Повышение концентрации мочевины и креатинина в крови у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или артерии единственной почки
Диуретики	Риск развития артериальной гипотензии
Гипотензивные средства	Риск развития артериальной гипотензии
Калийсберегающие диуретики, препараты калия	Риск развития гиперкалиемии
ЛС, повышающие уровень K^+ (например, гепарин)	Риск развития гиперкалиемии
Препараты лития	Увеличение концентрации лития в сыворотке крови и увеличение риска развития токсических реакций

Синонимы

Атаканд (Швеция)

Капотен (Capotenum) Акрихин (Россия)

Каптоприл (Captoprilum)
Ингибитор АПФ

Форма выпуска

Табл. 25 мг; 50 мг

Механизм действия

Является высокоспецифическим конкурентным ингибитором фермента превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Основные эффекты

- Уменьшает общее сопротивление периферических сосудов (постнагрузку), преднагрузку и сопротивление в легочных сосудах.
- Повышает минутный объем сердца и толерантность к физической нагрузке.
- При длительном применении уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка.

Фармакокинетика

После приема внутрь не менее 75% препарата быстро всасывается из ЖКТ. Одновременный прием пищи замедляет всасывание на 30—40%. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. Связывание с белками крови составляет 25—30%. $T_{1/2}$ — менее 3 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Более 95% выводится почками, 40—50% — в неизмененном виде, остальная часть — в виде метаболитов.

Показания

- Артериальная гипертензия (монотерапия и комбинирование с другими антигипертензивными препаратами, особенно с тиазидными диуретиками).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Нарушения функции левого желудочка после инфаркта миокарда у больных в стабильном клиническом состоянии.
- Диабетическая нефропатия (микроальбуминурия более 30 мг/день) при инсулинзависимом диабете.

Способ применения и дозы

Внутрь, дозы зависят от болезни и состояния больного.

Артериальная гипертензия: следует принимать в наименьшей эффективной дозе, подбирается индивидуально для каждого больного.

Легкая/умеренная степень гипертонической болезни: начальная доза — по 12,5 мг 2 р/сут,

поддерживающая доза — 25 мг 2 р/сут, при необходимости можно увеличивать каждые 2—4 нед. Эффективная терапевтическая доза — по 50 мг 2 р/сут.

Тяжелая гипертония: начальная доза — по 12,5 мг 2 р/сут, постепенно увеличивают до максимальной — по 50 мг 3 р/сут. При одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами рекомендуется индивидуальный подбор доз.

Сердечная недостаточность: начальная доза — по 6,25 мг 3 р/сут (максимально ослабляет эффект транзиторной гипотензии). Поддерживающая доза — по 25 мг 2—3 р/сут, при необходимости можно увеличивать каждые 2 нед. Максимальная суточная доза — 150 мг.

Инфаркт миокарда: лечение можно начинать уже через 3 дня после перенесенного инфаркта миокарда. Начальная доза — по 6,25 мг 3 р/сут, постепенно увеличивая до 25 мг 3 р/сут в течение нескольких недель. При необходимости дозу увеличивают до максимальной суточной дозы — 150 мг (50 мг 3 р/сут). При появлении симптоматической гипотензии может потребоваться снижение дозы.

Диабетическая нефропатия: рекомендованная суточная доза — от 75 до 100 мг 2—3 р/сут. При инсулинзависимом диабете с микроальбуминурией (выделение альбумина 30—300 мг/сут) доза препарата составляет 50 мг 2 р/сут. При общем клиренсе белка более 500 мг/сут препарат эффективен в дозе 25 мг 3 р/сут. При необходимости дополнительно можно назначать другие антигипертензивные препараты: диуретики, β -адреноблокаторы, препараты центрального действия или вазодилаторы.

Нарушение функции почек: при легкой/умеренной степени нарушения функции почек (клиренс креатинина не менее 30 мл/мин/1,73 м²) суточная доза составляет от 75 до 100 мг 2—3 р/сут. При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²) начальная доза составляет не более 12,5 мг 2 р/сут. При недостаточной эффективности дозу медленно увеличивают каждые 1—2 нед до наступления терапевтического эффекта, но максимальная суточная доза препарата должна быть снижена или увеличен интервал между приемами препарата. При необходимости дополнительно назначают петлевые диуретики, а не диуретики тиазидного типа.

Противопоказания

- Отек Квинке (наследственный или связанный с применением ингибиторов АПФ в анамнезе).
- Выраженные нарушения функции почек и печени.
- Гиперкалиемия.
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

- Состояние после трансплантации почки.
- Стеноз устья аорты и аналогичные обструктивные изменения, затрудняющие отток крови.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- У больных с выраженными нарушениями водно-электролитного баланса следует провести коррекцию этого состояния. Во время лечения не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики или добавки калия, особенно больным с выраженными нарушениями функции почек.
- Во время лечения следует соблюдать диету с низким содержанием натрия.
- Капотен может вызывать ложноположительную реакцию при анализе мочи на ацетон.

С осторожностью назначать:

- при коллагенозах сосудов (ввиду увеличения риска возникновения нейтропении и агранулоцитоза).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия;
- тахикардия;
- периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- бронхоспазм;
- отек легких.

Идиосинкразии:

- ангионевротический отек конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, глотки или гортани наблюдается у больных при применении ингибиторов АПФ, включая каптоприл. Если отечность ограничивается лицом и губами, такое состояние обычно проходит после прекращения применения препарата. Для облегчения клинических симптомов могут быть использованы антигистаминные препараты. Больные должны находиться под наблюдением врача до исчезновения симптомов. Если отек охватывает язык, глотку или гортань с угрозой развития обструкции дыхательных путей, следует сделать подкожную инъекцию адреналина (0,5 мл, 1:1000).

Со стороны водно-электролитного баланса:

- гиперкалиемия (наиболее вероятна при почечной недостаточности);
- гипернатриемия (наиболее часто при бессолевой диете и одновременном применении диуретиков);
- протеинурия;
- повышенное содержание азота мочевины в крови, креатинина;
- ацидоз.

Со стороны системы кроветворения:

- в редких случаях нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина

<1,6 мг/дл) при отсутствии др. осложняющих факторов нейтропения наблюдалась в 0,02% случаях;

- в редких случаях сообщалось о положительном тесте на антитела к ядерному антигену.

Со стороны пищеварительной системы:

- обратимое и обычно самостоятельно проходящее нарушение чувства вкуса, сухость во рту;
- стоматит, напоминающий афтозные язвочки;
- повышение активности ферментов в печени;
- боли в животе (редко);
- диарея;
- гиперплазия десен;
- гепатит;
- повышение уровня печеночных трансаминаз в плазме крови и гипербилирубинемия.

Дерматологические реакции:

- сыпь, обычно сопровождающаяся зудом и в редких случаях повышением температуры тела. Как правило, она является легкой, временной, макулезно-папулезного характера, редко напоминает крапивницу и исчезает в течение нескольких дней после снижения дозы препарата. Лечение симптоматическое антигистаминными препаратами. Может потребоваться отмена препарата;
- «приливы»;
- везикулярные или буллезные высыпания;
- эритемы (включая синдром Стивенса—Джонсона);
- фотосенсибилизация.

Со стороны центральной нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- атаксия;
- парестезии;
- сонливость.

Другие эффекты:

- нарушение зрения.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Диуретики, вазодилататоры, ганглиоблокаторы, адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия капотена
Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид и спиронолактон) или калиевые добавки	Заметное увеличение концентрации калия в сыворотке крови
Индометацин и другие НПВС, клонидин	Снижение антигипертензивного действия капотена
Аллопуринол и прокаинамид	Возможно возникновение нейтропении и/или синдрома Стивенса—Джонсона
Иммунодепрессанты (азатиоприн и циклофосфамид)	Повышается риск развития гематологических нарушений

Группы и ЛС	Результат
Пробенецид	Снижение выведения препарата через почки
Литий	Повышение риска побочных и токсических эффектов препаратов лития в связи с возможным увеличением его концентрации в сыворотке крови

Регистрационное удостоверение:
Р № 000041/01-2001

Каптоприл (Captopril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг; 50 мг; 100 мг

Механизм действия

Конкурентно ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению секреции альдостерона. При этом снижается ОПСС, АД, пост- и преднагрузка на сердце. Кроме того, каптоприл оказывает влияние на кинин-калликреиновую систему, препятствуя распаду брадикинина.

Основные эффекты

- Гипотензивный эффект не зависит от активности ренина плазмы: снижение АД отмечают при нормальном и даже сниженном уровне этого гормона, что обусловлено воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы.
- Усиливает коронарный и почечный кровоток.
- При длительном применении снижает выраженность гипертрофии миокарда и стенок артерий резистивного типа.
- Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Уменьшает агрегацию тромбоцитов. Способствует снижению содержания Na^+ у больных с сердечной недостаточностью.
- В дозах 50 мг/сут проявляет ангиопротекторные свойства в отношении сосудов микроциркуляторного русла и позволяет замедлить прогрессирование ХПН при диабетической нефроангиопатии.
- Снижение АД в отличие от прямых вазодилататоров (гидралазина, миноксидила и пр.) не сопровождается рефлекторной тахикардией и приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. При сердечной недостаточности в адекватной дозе не влияет на величину АД. Максимальное снижение АД после перорального приема наблюдается через 60—90 мин.

Длительность гипотензивного эффекта дозозависима и достигает оптимальных значений в течение нескольких недель.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая, достигает 75% (прием пищи снижает на 30—55%), **биодоступность** — 35—40% (эффект «первого прохождения» через печень). Связь с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) — 25—30%; TC_{max} (114 нг/мл) при пероральном приеме — 30—90 мин. Через ГЭБ и плацентарный барьер проникает плохо (менее 1%). **Метаболизируется** в печени с образованием дисульфидного димера каптоприла и каптоприл-цистеиндисульфида. Метаболиты фармакологически неактивны. $\text{T}_{1/2}$ — 3 ч. **Выводится** почками 95%, 40—50% в неизмененном виде, остальная часть в виде метаболитов. Секретируется с материнским молоком. Через 4 ч после однократного приема в моче содержится 38% неизмененного каптоприла и 28% в виде метаболитов, через 6 ч — только в виде метаболитов; в суточной моче — 38% неизмененного каптоприла и 62% — в виде метаболитов. $\text{T}_{1/2}$ при почечной недостаточности — 3,5—32 ч. **Кумулирует** при хронической почечной недостаточности.

Показания

- Артериальная гипертензия, в т.ч. реноваскулярная.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии.
- Диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета I типа.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 ч до еды.

При артериальной гипертензии лечение начинают с наименьшей эффективной дозы 12,5 мг 2 р/сут (редко с 6,25 мг 2 р/сут). Следует обратить внимание на переносимость первой дозы в течение первого часа. Если при этом развилась артериальная гипотензия, больного надо перевести в горизонтальное положение (такая реакция на первую дозу не должна служить препятствием к дальнейшей терапии). При монотерапии каптоприлом положительный эффект может быть получен за счет одновременного ограничения поступления натрия в организм.

При курсовом лечении дозу при необходимости увеличивают через 2—4 нед, максимально — до 50 мг 3 р/сут. При тяжелой артериальной гипертензии (диастолическое АД — 115 мм рт. ст. и выше) часто комбинируют с др. гипотензивными средствами, чаще всего с тиазидными диуретиками (гидрохлоротиазид — по 25—50 мг/сут). Дозу диуретика можно повышать с интервалом

в 1—2 нед до достижения максимальной дозы, применяемой при лечении артериальной гипертензии. Поддерживающая доза при «мягкой» и умеренной артериальной гипертензии (диастолическое давление — 95—114 мм рт. ст.) составляет 25 мг (иногда 12,5 мг) 2 р/сут. У пожилых больных начальная доза составляет 6,25 мг 2 р/сут.

Детям назначают только при тяжелой артериальной гипертензии (при неэффективности др. терапии) в дозе 0,1—0,4 мг/кг 2 р/сут. Новорожденные — начальная доза 0,01 мг/кг 2—3 р/сут, дети более старшего возраста — начальная доза 0,3 мг/кг 3 р/сут, при необходимости дозу увеличивают на 0,3 мг/кг с интервалами 8—24 ч до минимальной эффективной дозы.

При сердечной недостаточности назначают вместе с диуретиками и/или в комбинации с препаратами наперстянки (во избежание начального чрезмерного снижения АД, перед назначением каптоприла диуретик отменяют или уменьшают дозу). Начальная доза составляет 6,25 мг или 12,5 мг 3 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 25 мг 3 р/сут. Максимальная суточная доза составляет 150 мг.

При нарушениях функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов, находящихся в клинически стабильном состоянии, применение каптоприла можно начинать уже через 3 дня после инфаркта миокарда. Начальная доза составляет 6,25 мг/сут, затем суточную дозу можно увеличивать до 37,5—75 мг за 2—3 приема (в зависимости от переносимости препарата) вплоть до максимальной — 150 мг/сут. При развитии артериальной гипотензии может потребоваться снижение дозы. Последующие попытки применения максимальной суточной дозы 150 мг должны основываться на переносимости большими каптоприла.

При диабетической нефропатии назначают в дозе 75—150 мг/сут. При умеренной степени нарушения функции почек (КК — не менее 30 мл/мин/1,73 кв.м) каптоприл можно назначать в дозе 75—100 мг/сут. При более выраженной степени нарушений функции почек (КК — менее 30 мл/мин/1,73 м) начальная доза должна составлять не более 12,5 мг/сут; в дальнейшем при необходимости дозу каптоприла постепенно повышают через достаточно длительные интервалы времени, но используют меньшую, чем в случае лечения артериальной гипертензии, суточную дозу препарата.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к каптоприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Гиперкалиемия.
- Состояние после трансплантации почки.

- Стеноз устья аорты и другие препятствия оттоку крови из левого желудочка.
- Наследственный отек Квинке.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Ввиду увеличения возникновения риска нейтропении и агранулоцитоза число лейкоцитов в крови в первые 3 мес лечения необходимо контролировать через каждые 2 нед, в дальнейшем — через каждые 2 мес.
- Перед началом лечения каптоприлом необходимо компенсировать потерю жидкости и солей, т.к. существует опасность возникновения выраженной артериальной гипотензии. Перед началом, а также регулярно в процессе лечения контролировать функцию почек. При длительном применении приблизительно у 20% пациентов наблюдается стабильное увеличение мочевины и креатинина сыворотки более чем на 20% по сравнению с нормой или исходным значением. Менее чем у 5% пациентов, особенно при тяжелых нефропатиях, требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина. Необходимо исключить самостоятельное прекращение приема препарата и самостоятельное значительное увеличение интенсивности физических нагрузок.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы.

С осторожностью назначать:

- пациентам с аутоиммунными заболеваниями.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия;
- редко — тахикардия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- чувство усталости;
- астения;
- парестезии.

Со стороны мочевыделительной системы:

- протеинурия;
- нарушение функции почек (повышение уровня мочевины и креатинина в крови);
- отеки голеней.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия;
- ацидоз.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- нейтропения;
- тромбоцитопения;

- агранулоцитоз.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь (макуло-папулезного, реже — везикулярного или буллезного характера);
- реже — отек Квинке;
- бронхоспазм;
- сывороточная болезнь;
- лимфоаденопатия;
- очень редко — появление антиядерных антител в крови.

Со стороны пищеварительной системы:

- нарушение вкусовых ощущений;
- снижение аппетита;
- стоматит;
- диспепсические явления, тошнота;
- абдоминальные боли;
- запор или диарея;
- в единичных случаях — панкреатит;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гипербилирубинемия;
- признаки гепатоцеллюлярного повреждения;
- редко — гепатит, холестаз.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель, проходящий после отмены препарата.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация.

Другие эффекты:

- общая слабость.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, вплоть до коллапса; инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения; тромбоэмболические осложнения.

Лечение: уложить больного, приподняв ноги; меры, направленные на восстановление АД (увеличение ОЦК, в т.ч. в/в вливание физиологического раствора); симптоматическая терапия. У взрослых возможно применение гемодиализа; перитонеальный диализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Повышение риска развития синдрома Стивенса—Джонсона и иммунодепрессивного действия
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного эффекта
Вазодилататоры (миноксидил)	Усиление гипотензивного эффекта
Верапамил	Усиление гипотензивного эффекта
Дигоксин	Повышение концентрации в плазме на 15—20%
Иммунодепрессанты (азатиоприн или циклофосфамид)	Повышение риска развития гематологических нарушений

Группы и ЛС	Результат
Калийсберегающие диуретики	Возможность развития гиперкалиемии
Клонидин	Снижение выраженности гипотензивного эффекта
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Препараты лития	Замедление выведения солей лития
Прокаинамид	Повышение риска развития синдрома Стивенса—Джонсона и иммунодепрессивного действия
Пропранолол	Увеличение биодоступности каптоприла
Тиазидные диуретики	Усиление гипотензивного эффекта
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного эффекта
Циклоспорин	Повышение риска развития гиперкалиемии
Циметидин	Повышение концентрации каптоприла в плазме
Эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Этанол	Усиление гипотензивного эффекта

Синонимы

Алкадил (Македония), Ангиоприл-25 (Индия), Апо-Капто (Канада), Ацетен (Индия), Веро-Каптоприл (Россия), Ген-Каптоприл (Канада), Капотен (Австралия), Капотен (Великобритания), Капотен (Индия), Капотен (Россия), Капотен (Турция), Капотен (Югославия), Капофарм (Россия), Каприл (Южная Корея), Капто (Канада), Каптоприл (Беларусь), Каптоприл (Венгрия), Каптоприл (Германия), Каптоприл (Израиль), Каптоприл (Индия), Каптоприл (Ирландия), Каптоприл (Испания), Каптоприл (Кипр), Каптоприл (Китай), Каптоприл (Польша), Каптоприл (Пуэрто-Рико), Каптоприл (Румыния), Каптоприл (Словения), Каптоприл (США), Каптоприл (Украина), Каптоприл (Югославия), Кардоприл (Бангладеш), Катопил (Югославия), Ново-Каптоприл (Канада), Рилкаптон (Кипр), Систоприл (Кипр), Тензиомин (Венгрия), Эпситрон (Кипр)

**Карведилол
(Carvedilol)**

α₁-, β₁- и β₂-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг

Механизм действия

Вазодилатирующий эффект связан, главным образом, с блокадой α_1 -рецепторов.

Основные эффекты

- Оказывает вазодилатирующее, антиангинальное, антиаритмическое, антиоксидантное, антипролиферативное действия. Вследствие артериальной вазодилатации снижает постнагрузку на сердце и тормозит нейрогуморальную вазоконстрикторную активацию сосудов и сердца. Активность ренина плазмы снижается. Не имеет собственной симпатомиметической активности. Тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, действуя, по видимому, на специфические митогенные рецепторы. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание калия, натрия и магния в плазме.
- При артериальной гипертензии снижение АД не сопровождается характерным для β -адреноблокаторов увеличением ОПСС и изменением почечного кровотока. Продолжительное антиангинальное действие при ишемической болезни сердца связано с уменьшением пред- и постнагрузки.
- У пациентов с систолической формой застойной сердечной недостаточности увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, снижает ЧСС, ОПСС, повышает фракцию выброса левого желудочка, сердечный индекс, уменьшает давление заклинивания легочных капилляров. Снижает риск смерти больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (на 65%) и частоту госпитализаций (на 38%). При умеренной хронической сердечной недостаточности уменьшает риск смерти на 28%. Эффективность более выражена у пациентов с тахикардией (ЧСС более 82 уд/мин) и низкой фракцией выброса (менее 23%).
- Терапевтический эффект проявляется и при ишемической этиологии хронической сердечной недостаточности, и у больных с дилатационной кардиомиопатией.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. TC_{max} в плазме — 1 ч. Биодоступность — 25% (эффект «первого прохождения» через печень). Связь с белками плазмы — 98—99%. Объем распределения — около 2 л/кг.

Метаболизируется в печени, часть метаболитов обладает антиоксидантным и адреноблокирующим действиями. $T_{1/2}$ — около 6 ч. Плазменный клиренс — 590 мл/мин. Выводится в основном с желчью. У больных с нарушением функции печени биодоступность может возрастать до 80%. **Проникает** через плацентарный барьер, **выделяется** с грудным молоком.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия.
- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь.

При артериальной гипертензии — 12,5 мг 1 р/сут в первые 2 сут, затем по 25 мг 1 р/сут, с возможным постепенным увеличением дозы с интервалом не менее 2 нед.

При стенокардии — 12,5 мг 1 р/сут в первые 2 сут, затем по 25 мг 2 р/сут (максимально — до 100 мг/сут, разделенные на 2 приема).

При хронической сердечной недостаточности (на фоне подобранной терапии препаратами наперстянки, диуретиками и ингибиторами АПФ) начинают с 3,125 мг 2 р/сут в течение 2 нед, затем (при хорошей переносимости) эту дозу увеличивают до 6,25 мг 2 р/сут, затем — до 12,5—25 мг 2 р/сут (при массе тела менее 85 кг — максимальная доза составляет 25 мг 2 р/сут, при массе более 85 кг — 50 мг 2 р/сут). Если лечение прерывается более чем на 2 нед, то его возобновление начинают с дозы 3,125 мг 2 р/сут, с последующим увеличением дозы.

Противопоказания

- Декомпенсированная сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA).
- Синоатриальная блокада.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Выраженная брадикардия.
- Синдром слабости синусового узла.
- Кардиогенный шок.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД меньше 85 мм рт. ст.).
- Печеночная недостаточность.
- Хронические обструктивные заболевания легких.
- Бронхиальная астма.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский и юношеский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

Предостережения, контроль терапии

При прогрессировании сердечной недостаточности на фоне лечения рекомендуется увеличить дозу диуретиков, а при почечной недостаточности дозу корректируют в зависимости от функционального состояния почек. Для предотвращения синдрома отмены дозу следует снижать постепенно. При комбинированной терапии сердечной недостаточности в случае выраженного снижения АД рекомендуется первоначально снизить дозу диуретиков или ингибиторов АПФ. В период лечения полностью исключается употребление алкоголя.

ля. С осторожностью назначать пациентам, работа которых связана с необходимостью повышенного внимания и скорости реакции.

С осторожностью назначать:

- лицам пожилого возраста (начинать с половинных доз);
- при сахарном диабете (маскирует клинические проявления гипогликемии);
- при недавнем ухудшении течения сердечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- атриовентрикулярная блокада;
- редко — «переменяющаяся» хромота;
- окклюзионные нарушения периферического кровообращения;
- прогрессирование сердечной недостаточности.

Со стороны кожи и ее производных:

- обострение псориазических высыпаний.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- синкопальные состояния;
- мышечная слабость (чаще в начале лечения);
- нарушения сна;
- депрессия;
- парестезии.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- диарея или запор;
- рвота;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны обмена веществ:

- увеличение массы тела;
- гипергликемия.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы:

- тяжелые нарушения функции почек;
- отеки.

Аллергические реакции:

- кожные реакции (экзантема, крапивница, зуд, высыпания);
- чиханье;
- заложенность носа;
- бронхоспазм.

Со стороны органа зрения:

- ксерофтальмия;
- уменьшение слезоотделения.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа.

Другие эффекты:

- гриппоподобный синдром;
- боль в конечностях.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД (систолическое АД — 80 мм рт. ст. и ниже), брадикардия (менее 50 уд/мин), нарушение дыхательной функции (в т.ч. бронхоспазм), сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца.

Лечение: осуществляют кардиотониками при постоянном мониторинге функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия
Тиазидные диуретики	Усиление гипотензивного действия
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия
Дигоксин	Увеличение содержания дигоксина в сыворотке крови
Общие анестетики	Усиление отрицательного инотропного и гипотензивного эффекта
Рифампицин	Ускорение метаболизма и снижение концентрации карведилола в плазме
Фенобарбитал	Ускорение метаболизма и снижение концентрации карведилола в плазме

Синонимы

Акридиллол (Россия), Дилатренд (Германия), Карведилол (Польша), Карведилол (Россия), Кардивас (Индия), Кориол (Словения), Кредекс (Великобритания)



**Кардиомагнил
(Cardiomagnyl)**

Никомед Дания АС (Дания)

Ацетилсалициловая кислота и магния гидроксид
(Acetylsalicylic acid and Magnium hydroxide)
НПВС, антиагрегантные средства

Форма выпуска и состав

Табл., п.о., № 30, № 100

Табл., п.о. форте, № 30, № 100 в стеклянных флаконах темного цвета

1 табл. содержит: ацетилсалициловой кислоты — 75 мг и магния гидроксида — 15,2 мг

1 табл. форте содержит: ацетилсалициловой кислоты — 150 мг и магния гидроксида — 30,39 мг

Механизм действия

В результате реакции ацетилирования ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует

фермент циклооксигеназу и селективно снижает синтез тромбоксана А₂, обладающего агрегационным действием.

Гидроксид магния защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия ацетилсалициловой кислоты.

Основные эффекты

- Обладает антиагрегантным действием.

Фармакокинетика

Ацетилсалициловая кислота **всасывается** из ЖКТ практически полностью. **Биодоступность** ацетилсалициловой кислоты составляет около 70%, но этот показатель в значительной степени колеблется, поскольку ацетилсалициловая кислота подвергается пресистемному гидролизу (слизистая ЖКТ, печень) в салициловую кислоту под действием эстераз. **Биодоступность** салициловой кислоты составляет 80—100%.

T_{1/2} ацетилсалициловой кислоты составляет около 15 мин (при участии эстераз она быстро гидролизуется в кишечнике, печени и плазме в салициловую кислоту). T_{1/2} салициловой кислоты составляет около 3 ч, но может значительно увеличиваться при одновременном введении больших доз ацетилсалициловой кислоты (более 3 г) в результате насыщения ферментных систем. Используемые дозы магния гидроксида не влияют на биодоступность ацетилсалициловой кислоты.

Показания

Профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов:

- тромбозы;
- эмболии;
- инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- мигрень;
- ишемический инсульт;
- нарушения мозгового кровообращения;
- операции (послеоперационный период) на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).

Способ применения и дозы

Внутрь, при необходимости запивая водой (можно проглатывать целиком, разжевывая или предварительно растирать). Начальная доза для взрослых — 150 мг/сут, далее — 75 мг/сут.

Противопоказания

- Недавнее желудочно-кишечное кровотечение.
- Недавнее кровоизлияние в мозг.
- Сниженное содержание тромбоцитов или склонность к кровотечению.

- Гемофилия.
- Геморрагический диатез.
- Гипопротромбинемия.
- Бронхиальная астма.
- Аллергия, вызываемая ацетилсалициловой кислотой или салицилатами.
- Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения).
- Почечная недостаточность.
- Беременность (I и III триместры).
- Период кормления грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Не выявлено какого-либо влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

С осторожностью назначать:

- при язвенной болезни желудка в анамнезе, учитывая имеющиеся противопоказания.

Побочные эффекты

- Дискомфорт в желудке.

Передозировка

Опасной является доза для взрослых — 150 мг/кг массы тела.

Симптомы: шум в ушах, снижение остроты слуха, головокружение, потливость, беспокойство, боли в животе, рвота (иногда с прожилками крови), учащенное дыхание или увеличение времени кровотечения. В редких случаях отмечаются нарушения работы сердца, в очень редких случаях может развиваться отек легких.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пероральные антикоагулянты	Большие дозы Кардиомагнила могут усилить их действие
Пробенецид	Большие дозы Кардиомагнила могут ингибировать его урикозурическое действие
Метотрексат, хлорпропамид, антиагреганты и фибринолиты	Кардиомагнил усиливает их действие
Спиронолактон	Кардиомагнил ингибирует его действие
Антациды и холестирамин	Снижают всасывание Кардиомагнила

Регистрационные удостоверения:

№ 013875/01-2002

П № 013875/02-2002



Клексан (Clexane)

Авентис (Франция)

Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium)
Фракционированные гепарины (антикоагулян-
ты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р д/ин. стерильный апиrogenный прозрач-
ный, бесцветный или слегка желтоватый, в
предварительно заполненных шприцах

Состав

В шприце	Предварительно заполненные шприцы				
	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Эноксапарин натрия	20 мг	40 мг	60 мг	80 мг	100 мг
Анти-Ха МЕ	2000	4000	6000	8000	10 000
Вода для инъекций	0,2 мл	0,4 мл	0,6 мл	0,8 мл	1,0 мл

В 1 мл раствора для инъекций содержится 100 мг (10000 анти-Ха МЕ) эноксапарина натрия.

Основные эффекты

- Обладает высокой активностью в отношении Ха фактора свертываемости (тромбокиназы) и относительно низкой активностью в отношении фактора II А (тромбина), что обеспечивает предсказуемый антикоагуляционный эффект.
- В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика

При подкожном введении быстро и практически полностью всасывается. Пик анти-Ха активности в плазме крови достигается через 3—5 ч. Объем распределения соответствует объему крови. Биодоступность близка к 100%. В основном метаболизируется в печени. Около 10% активных фрагментов выводится почками. $T_{1/2}$ — около 4 ч. Анти-Ха активность в плазме крови определяется в течение 24 ч после однократной инъекции. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц $T_{1/2}$ может увеличиться до 5—7 ч, но коррекции дозы при легких и умеренных нарушениях функции почек не требуется. При проведении гемодиализа элиминация не изменяется.

Показания

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях.
- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтически-

ми заболеваниями, находящихся на постельном режиме.

- Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q (в сочетании с аспирином).
- Профилактика образования тромба в экстракорпоральном кровотоке при проведении гемодиализа.

Способ применения и дозы

П/к, в положении лежа, в передне- или заднеабдоминальную область брюшной стенки на уровне

пояса. Перед инъекцией не выпускать пузырек воздуха, вводить иглу строго вертикально в складку кожи, зажатую между пальцами; складку сразу не расправлять, место инъекции не растирать.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: по 1 мг/кг массы тела больного каждые 12 ч. Лечение продолжается от 2 до 8 дней до стабилизации клинического состояния. Назначается совместно с аспирином (внутрь 100—325 мг/сут). По соответствующим показаниям вводится болюсно в/в в соответствующей показанию дозе.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий: пациентам с умеренным риском — по 20—40 мг (0,2—0,4 мл) 1 р/сут, первую дозу — за 2 ч до операции, затем — в течение 7 дней (пока существует риск тромбоэмболических осложнений); с высоким риском — по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут, первую дозу — за 12 ч до операции, затем — в течение как минимум 10 дней или пока существует угроза тромбоэмболических осложнений.

Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: по 40 мг (0,4 мл) 1 р/сут в течение 6—14 дней.

Лечение тромбозов глубоких вен: 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 р/сут в течение 10 дней. Одновременно начинают лечение пероральными антикоагулянтами, применяют до тех пор, пока не будет достигнут ожидаемый эффект (международное нормализованное отношение от 2 до 3).

Профилактика коагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении

гемодиализа: вводится в артериальную линию в начале гемодиализа в дозе 1 мг/кг при 4-часовой процедуре. Доза для больных с высоким риском кровотечения — 0,5 мг/кг при двойном доступе к сосудам или 0,75 мг/кг — при одинарном доступе (при отложении фибриновых колец, например, при более длительной процедуре, можно ввести дополнительно 0,5—1 мг/кг).

Противопоказания

- Аллергические реакции на эноксапарин, гепарин или его производные, включая др. низкомолекулярные гепарины.
- Состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения, включая недавно перенесенный геморрагический инсульт.

Предостережения, контроль терапии

- Во избежание геморрагий в месте введения следует вводить препарат, строго следуя инструкции. Не вводить внутримышечно!
- Как и при применении других антикоагулянтов, описаны редкие случаи гематомы спинного мозга при использовании Клексана на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск этого редкого осложнения может быть выше при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции.
- С осторожностью назначают Клексан при гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе.
- При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу рассчитывают индивидуально.
- Безопасность и эффективность применения Клексана у детей не установлена.
- Учитывая недостаточную изученность применения Клексана у беременных женщин, препарат следует назначать во время беременности только по строгим показаниям.

С осторожностью назначать:

- при гипокоагуляции;
- при пептических язвах в анамнезе;
- при недавнем ишемическом инсульте;
- при неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии;
- при диабетической ретинопатии;
- при недавних неврологических или офтальмологических операциях;
- при сопутствующем приеме средств, воздействующих на гемостаз;
- при тяжелых заболеваниях печени.

Побочные эффекты

Со стороны системы крови:

- геморрагии (редко);
- умеренная транзиторная асимптоматическая тромбоцитопения (первые дни лечения);
- асимптоматическое и обратимое увеличение числа тромбоцитов.

Со стороны пищеварительной системы:

- повышение уровня ферментов печени (симптоматическое и обратимое).

Местные реакции:

- покраснение в месте инъекции;
- гематомы;
- плотные воспалительные узлы (редко, рассасываются через несколько дней, прекращения лечения не требуется);
- некрозы в месте введения (исключительно редко, следует немедленно отменить препарат).

Аллергические реакции:

- иммуно-аллергическая тромбоцитопения (редко);
- кожные или системные аллергические реакции (редко).

Взаимодействие

- Клексан нельзя смешивать с другими препаратами!
- Перед назначением Клексана рекомендовано отменить прием средств, влияющих на гемостаз: НПВС, декстран 40, тиклопидин, клопидогрель, системные глюкокортикоиды, тромболитики и др. антикоагулянты, др. антиагреганты (включая ингибиторы гликопротеиновых рецепторов П β /П α), за исключением тех случаев, когда их применение необходимо.

Регистрационное удостоверение:

П № 014462/01-2002 от 16.10.2002



Клеримед
(Klerimed)

Медокеми Лтд (Кипр)

Кларитромицин (Clarithromycin)
Макролиды (антимикробные ЛС)

Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг и 500 мг, № 14

Основные эффекты

- Активен в отношении внутриклеточных (*M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *L. pneumophila*, *M. avium*), грамположительных (*Staphylococcus* spp., *S. Pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*) и грамотрицательных (*Listeria monocytogenes*, *Campylobacter*, *H. pylori*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*) микроорганизмов, некоторых анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Bacterioides melaninogenicus*).

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, бронхит).

- Инфекции мягких тканей и кожи.
- Урогенитальные инфекции (уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции).
- Хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.
- Инфекции пародонта.

Способ применения и дозы

Средняя доза составляет 250 мг 2 р/день в течение 7 дней. При тяжелых инфекциях (в т.ч. вызванных *H. influenzae*) доза может быть увеличена до 500—1000 мг 2 р/день. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — 250 мг 1 р/день. При значительном угнетении функции печени необходимо снижение дозы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к кларитромицину.
- Тяжелая печеночная и почечная недостаточность.
- Кормление грудью.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- боль в животе.

Аллергические реакции (возникают редко):

- сыпь;
- крапивница.

Регистрационное удостоверение (табл., п.о., 250 мг, 500 мг /блистеры/):

П № 014921/01-2003 от 17.04.2003

Клонидин (Clonidine)

Агонисты центральных α_2 -рецепторов (антигипертензивные ЛС центрального действия)

Форма выпуска

Капли глазные 0,125%; 0,5%

Р-р ∂ /ин. 0,01%

Табл. 0,15 мг; 0,3 мг; 0,75 мг

Механизм действия

Стимулирует постсинаптические α_2 -адренорецепторы сосудодвигательного центра продолговатого мозга и уменьшает поток импульсации в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне.

Основные эффекты

- Снижает ОПСС и сердечный выброс, урежает ЧСС.

- При быстром в/в введении возможно кратковременное повышение АД, обусловленное стимуляцией периферических адренорецепторов сосудов.
- Уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и улучшает ее отток, снижает внутриглазное давление.
- Длительное применение сопровождается задержкой воды в организме.
- Оказывает выраженное седативное действие.
- Продолжительность терапевтического эффекта — 6—12 ч.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** в ЖКТ. Максимальный эффект развивается через 2—4 ч и сохраняется около 5 ч. T_S — 12 ч. Легко и быстро **проникает** через ГЭБ.

Выводится в основном почками в неизмененном виде.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Гипертонические кризы.
- Первичная открытоугольная глаукома (в качестве монотерапии или в сочетании с др. препаратами, снижающими внутриглазное давление).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, в начальной дозе по 0,075 мг 3 р/сут. При необходимости дозу постепенно увеличивают до средней суточной дозы 0,9 мг. Максимальная разовая доза составляет 0,3 мг; максимальная суточная доза — 2,4 мг. Больным пожилого возраста, особенно при наличии проявлений цереброваскулярной болезни, назначают в начальной дозе — 0,0375 мг 3 р/сут. Отмену препарата проводят постепенно, в течение 1—2 нед.

Для в/в струйного введения 1 мл раствора разводят в 10 мл 0,9% раствора NaCl и вводят в течение 7—10 мин. Для в/в капельного введения 4 мл раствора разводят в 500 мл 5% раствора декстрозы и вводят со средней скоростью 20 кап/мин. Максимальная скорость инфузии — 120 кап/мин.

Закапывают в конъюнктивальный мешок по 1—2 капли 2—4 р/сут. Лечение начинают с назначения 0,25% раствора. В случае недостаточного снижения внутриглазного давления используют 0,5% раствор. При развитии побочных явлений, связанных с использованием 0,25% раствора, назначают 0,125% раствор.

Противопоказания

- Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга.
- Облитерирующие заболевания периферических артерий.
- Выраженная синусовая брадикардия.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола.

- Гиперчувствительность к клонидину.
- Депрессия (в т.ч. в анамнезе).

Предостережения, контроль терапии

Во время терапии клонидином воздерживаться от приема этанола. Не отменять препарат резко. В период лечения избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- во время беременности и лактации и только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальное негативное влияние на плод или ребенка.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- при в/в введении — повышение АД (кратковременное).

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- запор;
- снижение желудочной секреции.

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- сонливость;
- замедление скорости психических и двигательных реакций;
- тревожность;
- нервозность;
- депрессия;
- яркие или «кошмарные» сновидения.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо;
- снижение потенции.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны органа зрения

(местные реакции /для глазных капель/):

- сухость конъюнктивы;
- зуд или жжение в глазах.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа.

Передозировка

Симптомы: (токсическое действие может проявиться у детей при приеме 0,1 мг): снижение АД или повышение АД (особенно у детей), брадикардия, уширение комплекса QRS, замедление атриовентрикулярной проводимости, синдром ранней реполяризации, вялость, миоз, гипотермия, угнетение дыхания (возможно вплоть до апноэ), коллапс, нарушение сознания.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антидепрессанты	Фармацевтическая несовместимость (гл. капли)
Антипсихотические средства (нейролептики) большие дозы	Фармацевтическая несовместимость (гл. капли)
β-адреноблокаторы	Повышение риска развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного эффекта
Мочегонные средства	Усиление гипотензивного эффекта
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады
Симпатомиметические средства	Снижение гипотензивного эффекта
Средства, оказывающие угнетающее влияние на ЦНС	Усиление эффекта угнетения ЦНС
Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного эффекта
Этанол	Усиление эффекта угнетения ЦНС

Синонимы

Апо-клонидин (Канада), Барклид (Франция), Гемитон (Германия), Катапресан (Германия), Клофелин (Беларусь), Клофелин (Россия), Клофелин (Украина), Хлофазолин (Болгария)

Клопамид (Clopamide)

Тиазидоподобные диуретики

Форма выпуска

Табл. 20 мг

Механизм действия

Связан с угнетением активной реабсорбции ионов натрия и хлора в кортикальном сегменте петли Генле.

Основные эффекты

- Увеличивает выведение ионов калия, магния.
- Ингибируя карбоангидразу в проксимальном отделе извитых канальцев, приводит к усилению секреции K^+ , карбонатов и фосфатов. Мало влияет на кислотно-щелочное равновесие.
- Снижает исходно повышенное АД. Повышает венозный тонус.

- Действие развивается через 1—3 ч после приема, максимум эффекта — через 6 ч, длительность — в течение 12—24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая. TC_{max} — 1,4 ч. Связь с белками плазмы — 46%. $T_{1/2}$ — 5,8—7,2 ч. **Выводится** почками в виде глюкуронидов (1/3) и в неизменном виде (2/3).

Показания

- Отечный синдром (сердечная недостаточность, посттромботический отек, портальная гипертензия, отеки почечного генеза).
- Артериальная гипертензия (умеренной и средней тяжести).

Способ применения и дозы

Внутрь.

При артериальной гипертензии назначают в начальной дозе 5—10 мг (до 20 мг) 1 р/сут, утром, после еды, в течение 7 сут. При достижении желаемого гипотензивного эффекта дозу уменьшают до 10 мг/сут.

При отечном синдроме назначают в разовой дозе 20—40 мг (при необходимости — 80 мг) 1 р/сут, утром.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Уремия.
- Анурия.
- Гипокалиемия.
- Гипонатриемия.
- Гипохлоремия.
- Болезнь Аддисона.
- Минералокортикостероидная недостаточность.
- Нефрит.
- Гиперчувствительность (в т.ч. к сульфонидам).
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- пациентам с сахарным диабетом, подагрой;
 - при беременности;
 - в период лактации.
- Нет сведений о применении препарата у детей.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмии;
- снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкальциемия;
- гипокалиемия;

- гиперурикемия;

- гипергликемия.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- мышечная слабость.

Передозировка

Симптомы: проявляется снижением АД, аритмиями.

Лечение: специфического антидота нет. Проводится инфузионная терапия, коррекция кислотно-щелочного состава плазмы крови.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС	Усиление гипотензивного эффекта
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития интоксикации
Гипогликемические препараты	Снижение эффективности (уровень глюкозы может увеличиваться)

Синонимы

Клопамид (Польша)



Конкор® и Конкор Кор®
(Concor® Concor Cor®)

Мерк КГаА (Германия) для Никомед

Бисопролол (Bisoprolol)
β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг, 10 мг, № 30, № 50

Конкор Кор: 2,5 мг, № 30

Механизм действия

Селективно блокирует β₁-адренорецепторы, не обладает внутренней симпатомиметической активностью и клинически значимыми мембраностабилизирующими свойствами. Максимальное действие развивается через 1—3 ч после приема внутрь и продолжается в течение 24 ч.

Показания (Конкор)

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия).
- Хроническая сердечная недостаточность.

Показания (Конкор Кор)

- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, утром натощак или во время завтрака.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: 10 мг 1 раз/сут, начальная доза — 5 мг 1 раз/сут, превышение дозы возможно лишь в исключительных случаях. Дозировка подбирается индивидуально, с учетом успеха лечения и частоты пульса. При нарушениях функции печени или почек в легкой или средней форме, а также у пожилых больных подбор доз обычно не требуется. При выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и тяжелой форме нарушения функции печени суточная доза не должна превышать 10 мг.

Хроническая сердечная недостаточность (умеренно выраженная и тяжелая) со сниженной систолической функцией (фракция выброса $\leq 35\%$ по данным эхокардиографии), в состоянии стабилизации без обострения в течение последних 6 недель: начальная доза — 1,25 мг/сут (1/2 табл. Конкор Кор) однократно в течение 1-й нед. В течение 2-й нед — 2,5 мг/сут, 3-й нед — 3,75 мг/сут, с 4-й по 8-ю нед — 5 мг, с 8-й по 12-ю нед дозу увеличивают до 7,5 мг, затем назначается максимальная дозировка — 10 мг. Режим дозирования может быть скорректирован в зависимости от индивидуальной переносимости.

Противопоказания

- Шок.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Синдром слабости синусового узла.
- Выраженная синоатриальная блокада.
- Брадикардия (пульс менее 50 ударов/мин).
- Выраженная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).
- Склонность к бронхоспазмам (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей).
- Поздние стадии нарушения периферического кровообращения.
- При одновременном приеме ингибиторов МАО (исключение: ингибиторы МАО-В).
- Беременность.
- Кормление грудью.

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете со значительными колебаниями сахара в крови — симптомы гипогликемии могут быть замаскированы;
- при строгой диете;
- при метаболическом ацидозе;
- при отмеченной в анамнезе тяжелой реакции гиперчувствительности;
- при проведении десенсибилизирующей терапии;
- при атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- при вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала).

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы (носят легкий характер и исчезают через 1—2 нед после начала лечения):

- усталость;
- головокружение;
- головная боль;
- нарушения сна;
- психические расстройства (депрессия, редко — галлюцинации);
- изменение настроения;
- кратковременная потеря памяти.

Со стороны органа зрения (редко):

- нарушение зрения;
- уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз);
- конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия (редко);
- брадикардия;
- нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- декомпенсация сердечной недостаточности с развитием периферических отеков;
- синдром Рейно (в начале лечения);
- проявление парестезии — мурашки и ощущение холода в конечностях.

Со стороны дыхательной системы:

- одышка у больных со склонностью к бронхоспазмам, например при астматическом бронхите (редко).

Со стороны пищеварительной системы (редко):

- диарея;
- запоры;
- тошнота;
- боли в животе;
- гепатит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата (редко):

- мышечная слабость;
- судороги;
- моно- или полиартрит.

Аллергические реакции (редко):

- зуд;
- покраснение кожи;
- потливость;
- сыпь;
- аллергический ринит.

Со стороны половой системы (крайне редко):

- нарушение потенции.

Со стороны кожи и ее производных:

- чешуйчатый лишай;
- псориазические высыпания, похожие на чешуйчатый лишай;
- выпадение волос.

Со стороны органа слуха:

- нарушение слуха или шум в ушах.

Со стороны обмена веществ:

- увеличение веса.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, бронхоспазм, угрожающее замедление частоты сердечных сокращений.

Лечение: прекратить прием препарата, сделать промывание желудка, принять активированный уголь.

Регистрационное удостоверение:
П № 012963/01-2001 от 21.05.2001

Ксантинола никотинат (Xantinol nicotinate)

Никотинаты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл. 150 мг
Р-р θ /ин. 15%

Механизм действия

Сочетает свойства теofilлина и никотиновой кислоты. Усиливает окислительное фосфорилирование и синтез АТФ. Блокируя аденозиновые рецепторы и фосфодиэстеразу, увеличивает содержание цАМФ в клетке, субстратно стимулирует синтез НАД и НАД-фосфата. Улучшает микроциркуляцию, оксигенацию и питание тканей, активирует процессы фибринолиза, усиливает активность липопротеинлипазы.

Снижает содержание холестерина и атерогенных липидов, уменьшает вязкость крови, снижает агрегацию тромбоцитов. Уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов и усиливая сокращения миокарда, способствует увеличению минутного объема крови и усилению мозгового кровообращения.

Основные эффекты

- Расширяет периферические сосуды, улучшает микроциркуляцию, оксигенацию и питание тканей.
- При длительном применении способствует снижению уровня холестерина и атерогенных липопротеинов, повышает активность липопротеинлипазы.
- Улучшает мозговое кровообращение, уменьшает выраженность последствий церебральной гипоксии.
- Снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания

- Облитерирующий атеросклероз сосудов конечностей.
- Болезнь Рейно.
- Облитерирующий тромбангит (болезнь Бюргера).
- Облитерирующий эндартериит.
- Диабетическая ангиопатия.
- Ретинопатия.
- Острый тромбоз (поверхностных и глубоких вен), посттромбофлебитический синдром, трофические язвы голеней.

- Пролежни.
- Мигрень.
- Синдром Меньера.
- Цереброваскулярная недостаточность.
- Атеросклероз сосудов головного мозга.
- Нарушения мозгового кровообращения.
- Дерматозы из-за нарушения трофики сосудистого генеза.
- Склеродермия.
- Атеросклероз коронарных артерий.
- Гиперхолестеринемия.
- Гипертриглицеридемия.
- Внутритрунная и послеродовая асфиксия плода.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/м, в/в (струйно или капельно).

Внутрь, после еды, начиная со 150 мг 3 р/сут; при необходимости дозу увеличивают до 300—600 мг 3 р/сут. Табл. проглатывают целиком, не разжевывая. По мере улучшения состояния больной дозу снижают до 150 мг 2—3 р/сут. Курс лечения продолжается обычно не менее 2 мес.

В/м — по 2—6 мл 15% раствора ежедневно в течение 2—3 нед.

В/в струйно — по 2 мл 15% раствора 1—2 р/сут (больной при этом должен находиться в горизонтальном положении) в течение 5—10 дней.

В/в капельно — со скоростью 40—50 кап/мин, разведя 10 мл 15% раствора в 200—500 мл 5% раствора глюкозы или в 200 мл 0,9% раствора NaCl.

При острых расстройствах кровоснабжения тканей одновременно с парентеральным введением ксантинола никотината показано назначение внутрь, по 300 мг 3 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острая сердечная недостаточность.
- Тяжелая хроническая сердечная недостаточность.
- Острое кровотечение.
- Острый инфаркт миокарда.
- Митральный стеноз.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения).
- Артериальная гипотензия.
- Беременность (особенно в I триместре).
- Острая почечная недостаточность.
- Глаукома.

Предостережения, контроль терапии

- Не применять в первые 3 мес беременности. В дальнейшем применение допустимо при условии тщательного наблюдения за состоянием больной.
- Большие дозы могут вызвать снижение АД и головокружение: применять с особой осторожностью водителям транспортных средств.
- Избегать попадания в глаза или на слизистые оболочки.
- Не принимать совместно с ингибиторами МАО.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- снижение аппетита;
- гастралгия;
- повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ;
- обострение вкусовых ощущений.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- слабость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД.

Со стороны эндокринной системы:

- при длительном назначении в высоких дозах — изменение толерантности к глюкозе.

Со стороны обмена веществ:

- гиперурикемия.

Другие эффекты:

- жар;
- гиперемия кожи.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, боли в животе и рвота.

Лечение: симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС (β-адреноблокаторы, алкалоиды спорыньи, α-адреноблокаторы, симпатолитики, ганглиоблокаторы)	Усиление гипотензивного действия
Строфантин	Усиление действия сердечного гликозида

Синонимы

Ксантинола никотинат (Россия), Ксантинола никотинат (Украина), Ксантинола никотинат (Беларусь), Ксантинола никотинат (Эстония), Ксантинола никотинат (Латвия), Ксантинола никотинат (Литва), Ксантинола никотинат (Чешская Республика), Теоникол (Россия)

Л

Ланатозид Ц (Lanatoside C)

Сердечные гликозиды

Форма выпуска

Р-р ∂ / ин. 0,02%

Р-р ∂ / приема внутрь 0,05%

Табл. 0,25 мг

Механизм действия

Блокирует Na^+/K^+ -АТФазу мембран кардиомиоцитов, в результате чего содержание ионов натрия в них возрастает. Избыток натрия способствует ускорению выделения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и повышению его концентрации в клетке. Это приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина.

Основные эффекты

- Увеличивает силу и скорость сокращения миокарда, систола становится более короткой и экономичной. В результате этого увеличивается ударный и минутный объемы. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности атриовентрикулярного узла.
- При мерцательной тахикардии сердечные гликозиды урежают частоту сердечных сокращений, удлиняют диастолу, улучшая внутрисердечную и системную гемодинамику. Отрицательное хронотропное действие происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма.
- У больных с хронической сердечной недостаточностью вызывает опосредованный вазодилатирующий эффект, снижает венозное давление, повышает диурез, уменьшает отеки, одышку. При в/в введении действие начинается через 10 мин и достигает максимума через 2 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — 20—60%, связь с белками плазмы — 25—40%, $T_{1/2}$ — 28—36 ч. **Выводится** из организма почками в неизмененном виде. Незначительно кумулирует.

Показания

- Тахисистолическая форма мерцательной аритмии.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Острая левожелудочковая недостаточность.
- Хроническое «легочное» сердце.
- Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/в. Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от клинической картины и индивидуальной чувствительности. Для получения быстрого эффекта вводят в/в по 0,2—0,4 мг 1—2 р/сут. Внутрь принимают, начиная с 0,25—0,5 мг или 10—25 капель 0,05% раствора 3—4 р/сут. В/в поддерживающая доза — 0,4—0,2 мг, внутрь — 0,5—0,25 мг или 40—20—10 капель 0,05% раствора. Высшие дозы: для взрослых внутрь — разовая 0,5 мг, суточная 1 мг, в/в — разовая 0,4 мг, суточная 0,8 мг.

При нарушении выделительной функции почек дозу уменьшают: при КК 50—80 мл/мин средняя поддерживающая доза составляет 50% от средней поддерживающей дозы для лиц с нормальной функцией почек; при КК менее 10 мл/мин — 25% от обычной дозы.

Противопоказания

Существуют абсолютные и относительные противопоказания к назначению ланатозида Ц.

Абсолютные:

- Гликозидная интоксикация.
- Гиперчувствительность.

Относительные:

- Выраженная брадикардия.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия.
- Гипертрофический субаортальный стеноз.
- Изолированный митральный стеноз.
- Острый инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта.

Предостережения, контроль терапии

Вероятность возникновения интоксикации повышается:

- при гипокалиемии;
- при гипомagneмии;
- при гиперкальциемии;
- при гипернатриемии;

- при гипотиреозе;
- при выраженной дилатации полостей сердца, легочном сердце;
- при миокардите.

С осторожностью назначать:

см. «Относительные противопоказания».

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмии;
- атриовентрикулярная блокада.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

Со стороны нервной системы:

- сонливость;
- делириозный психоз;
- нарушения сна;
- головная боль;
- головокружение;
- спутанность сознания.

Со стороны органа зрения:

- снижение остроты зрения.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Со стороны системы гемостаза:

- тромбоцитопеническая пурпура;
- носовые кровотечения;
- петехии.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны эндокринной системы:

- гинекомастия.

Передозировка

Симптомы: дигиталисная интоксикация — желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия (часто бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия), узловая тахикардия, синоатриальная блокада, мерцание и трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада; снижение аппетита, рвота, диарея, абдоминальные боли, некроз кишечника; изменение зрительного восприятия (окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде), мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения; неврит, радикулит, маниакально-депрессивный синдром, парестезии.

Лечение: отмена препарата, введение антидотов (унитиол, ЭДТА), симптоматическая терапия; в качестве антиаритмических препаратов — препараты I класса (лидокаин, фенитоин); при гипокалиемии — в/в калия хлорид (6—8 г/сут из расчета 1—1,5 г на 0,5 л 5% раствора декстрозы, 6—8 ЕД инсулина, витамин В₁, В₆, С; вводят капельно, в течение 3 ч); при выраженной брадикардии, атрио-

вентрикулярной блокаде — М-холиноблокаторы (β-адреностимуляторы вводить опасно ввиду возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов). При полной поперечной блокаде с приступами Моргани—Адамса—Стокса — временная электрокардиостимуляция.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Амиодарон	Повышение концентрации в крови ланатозида Ц (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек), повышение риска развития гипотиреоза
Антациды	Снижение абсорбции ланатозида Ц
β-адреноблокаторы	Усиление выраженности снижения атриовентрикулярной проводимости
Верапамил	Усиление выраженности снижения атриовентрикулярной проводимости, повышение концентрации в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
ГКС	Повышение риска развития гипокалиемии, гипомagneмии
Диуретики	Повышение риска развития гипокалиемии, гипомagneмии; повышение риска развития гликозидной интоксикации
Катехоламины	Повышение риска развития гликозидной интоксикации
Колестирамин	Снижение абсорбции ланатозида Ц
Мерказолил	Повышение риска развития гипотиреоза
Метилдопа	Повышение концентрации в крови ланатозида Ц (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Препараты кальция (особенно при в/в введении)	Повышение риска развития гиперкальциемии, повышение риска развития гликозидной интоксикации

Группы и ЛС	Результат
Спиринолактон	Повышение концентрации в крови ланатозида Ц (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Сульфасалазин	Снижение абсорбции ланатозида Ц
Тиазиды	Повышение риска развития гиперкальциемии
Хинидин	Повышение концентрации в крови ланатозида Ц (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)

Синонимы

Ланатозид Ц (Румыния), Цедигалан (Югославия), Целанид (Россия), Целанид (Украина)

Лаппаконитина гидробромид (Lappaconitine hydrobromide)

Антиаритмические ЛС I класса

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 0,5%

Табл. 25 мг

Особенность химической структуры

Алкалоид аконита белого цвета.

Механизм действия

Блокирует «быстрые» натриевые каналы мембран кардиомиоцитов. Вызывает замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерные периоды предсердий, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, не влияет на продолжительность интервала QT, проводимость по атриовентрикулярному узлу в антеградном направлении, ЧСС и АД, сократимость миокарда (при исходном отсутствии явлений сердечной недостаточности). Не угнетает автоматизм синусного узла, не оказывает отрицательного инотропного и гипотензивного действия.

Основные эффекты

- Оказывает антиаритмическое, умеренное спазмолитическое, коронарорасширяющее, М-холиноблолирующее, местноанестезирующее и седативное действия.
- При приеме внутрь эффект развивается через 40—60 мин, достигает максимума через 4—5 ч и продолжается 8 ч и более. При в/в введении

антиаритмическое действие проявляется через 15—20 мин и длится 6—8 ч (с максимумом через 2 ч).

Фармакокинетика

Биодоступность — 40% за счет эффекта «первого прохождения» через печень. Объем распределения при в/в введении и приеме внутрь — 42 и 690 л соответственно. **Проникает** через ГЭБ. Один из трех основных метаболитов понижает АД. $T_{1/2}$ — 1—1,2 ч. **Выводится** почками.

Удлинение $T_{1/2}$ отмечено при длительном применении, хронической почечной недостаточности (в 2—3 раза), циррозе печени (в 3—10 раз).

Показания

- Желудочковая и наджелудочковая тахикардия (в т.ч. пароксизмальная).
- Пароксизм мерцания или трепетания предсердий (в т.ч. при синдроме преждевременного возбуждения желудочков).
- Инфаркт миокарда, осложненный нарушениями сердечного ритма.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/м, в/в.

Внутрь, по 25 мг 3 р/сут, за 30 мин до еды, запивая теплой водой (перед приемом таблетки желательно измельчить); при отсутствии эффекта — 100 мг/сут в 4 приема, возможно увеличение дозы до 50 мг 3—4 р/сут. Продолжительность лечения — до нескольких месяцев. Высшая разовая доза — 150 мг, суточная — 300 мг.

В/в вводят медленно, в течение 5 мин из расчета 0,3—0,4 мг/кг, при необходимости повторяют введение в той же дозе через 6 ч, предварительно разведя в 20 мл 0,9% раствора NaCl.

В/м вводят каждые 6 ч из расчета 0,4 мг/кг.

При тяжелой хронической почечной недостаточности требуется снижение дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Синоатриальная блокада II ст.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст. (без кардиостимулятора).
- Блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки.
- Блокада внутрижелудочковой проводимости.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Кардиогенный шок.
- Тяжелая почечная или печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- При появлении головной боли, головокружения, диплопии следует уменьшить дозу. При появлении синусовой тахикардии на фоне дли-

тельного приема показаны β -адреноблокаторы (малые дозы).

- Повторное парентеральное введение допускается только через 6 ч.
- Назначение пациентам с атриовентрикулярной блокадой I ст., синдромом слабости синусового узла и тяжелой сердечной недостаточностью проводится лишь в условиях стационара при врачебном наблюдении и ЭКГ-контроле.
- В I триместре беременности назначается лишь по жизненным показаниям.

С осторожностью назначать:

- при сердечной недостаточности (компенсированной);
- при синдроме слабости синусового узла;
- при брадикардии;
- при закрытоугольной глаукоме;
- при аденоме предстательной железы;
- при атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- при нарушении проводимости по волокнам Пуркинье;
- при блокаде одной из ножек пучка Гиса;
- при нарушении электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagnesия);
- при электрокардиостимуляции (повышение риска развития аритмии);
- при печеночной или почечной недостаточности;
- при кардиомагнилии;
- в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не изучалась).

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- атаксия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- замедление внутрижелудочковой проводимости;
- сердечные аритмии;
- синусовая тахикардия (при длительном применении);
- изменения на ЭКГ: удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS.

Со стороны органа зрения:

- диплопия.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- гиперемия кожи лица.

Передозировка

Симптомы: головная боль, головокружения, обмороки, диплопия.

Лечение: при передозировке показана симптоматическая, дезинтоксикационная терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Недеполяризующие миорелаксанты	Усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы микросомального окисления	Повышение риска развития токсических эффектов окисления
Индукторы микросомальных ферментов печени	Уменьшение эффективности лаппаконитина гидробромида
Антиаритмические ЛС других классов	Повышение риска сердечных аритмий

Синонимы

Аллапинин (Россия), Аллапинин (Казахстан), Аллапинин (Киргизская Республика), Аллапинин (Узбекистан), Алларитмин (Россия)

Лацидипин (Lacidipine)

Антагонисты кальция II типа

Форма выпуска

Табл., п.о., 2 мг; 4 мг

Особенность химической структуры

Производные дигидропиридина.

Механизм действия

Уменьшает поступление Ca^{2+} через потенциал-зависимые кальциевые каналы (в основном L-типа) гладких мышц сосудов.

Основные эффекты

- Вызывает дилатацию периферических артериол, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, снижение АД.
- Не влияет на автоматизм синоатриального узла и не замедляет проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел.
- Не угнетает сократимость миокарда.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая, абсолютная **биодоступность** при приеме внутрь — 2—9% (вследствие эффекта первого прохождения через печень), TC_{max} при пероральном приеме — 30—150 мин, связь с белками плазмы — 95%. Имеет эффект «первого прохождения» через печень. Образует 4 метаболита с незначительной фармакологической активностью. $T_{1/2}$ — 13—19 ч.

Выводится из организма с желчью (70%) и почками.

Проникает в грудное молоко. Не обладает тератогенным действием.

Показания

- Артериальная гипертензия (монотерапия и в комбинации с др. средствами).

Способ применения и дозы

Внутрь, начальная доза — 2 мг/сут.

Рекомендуется принимать в одно и то же время, желательно утром. При необходимости доза может быть увеличена через 3—4 нед до 4—6 мг/сут. У пожилых больных и пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Лечение можно проводить в течение длительного времени.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лацидипину.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- пациентам с нарушениями активности синоатриального и атриовентрикулярного узлов;
- при сниженном сердечном выбросе;
- при сниженной сократимости миокарда;
- при нестабильной стенокардии и после недавно перенесенного инфаркта миокарда;
- при печеночной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы (возможно развитие эффектов, связанных с расширением периферических сосудов):

- головная боль;
- приливы;
- периферические отеки;
- головокружение;
- тахикардия;
- редко — учащение приступов стенокардии, особенно сразу после начала лечения (что более вероятно у пациентов с выраженными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца).

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- изменение настроения;
- редко — астения, судороги.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- запор;
- повышение активности ЩФ;
- при длительном применении — гиперплазия десен.

Со стороны мочевыделительной системы:

- редко — полиурия.

Аллергические реакции:

- кожные высыпания, сопровождающиеся эритемой и зудом.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия (связанные с длительным расширением периферических сосудов). Возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, брадикардия.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Верапамил	Усиление гипотензивного действия
Грейпфрутовый сок	Снижение метаболизма и биодоступности
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия
НПВС (особенно индометацин)	Снижение гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного действия
Циметидин	Замедляет метаболизм в печени, повышая концентрацию в плазме
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Лаципил (Испания)

Лизиноприл (Lisinopril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Конкурентно ингибирует фермент, участвующий в образовании ангиотензина II из ангиотензина I. В результате уменьшения образования ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина плазмы за счет устранения отрицательной обратной связи при освобождении ренина и прямое снижение секреции альдостерона. Уменьшение секреции альдостерона может способствовать увеличению концентрации калия. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландина.

Основные эффекты

- Снижает общее периферическое сопротивление сосудов, системное АД, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение сердечного выброса и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у больных с сердечной недостаточностью.
- Расширяет артерии в большей степени, чем вены. При длительном применении уменьшается

гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

- Начало действия — через 1 ч. Максимальный эффект определяется через 6—7 ч, длительность — 24 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1—2 мес.

Фармакокинетика

Абсорбция — 25%, **биодоступность** — 25%. Слабо связывается с белками плазмы. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер — низкая. C_{max} — около 90 нг/мл, TC_{max} — 7 ч.

Метаболизму практически не подвергается и **выводится** почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ у больных с нормальной функцией почек — 12 ч.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Раннее лечение острого инфаркта миокарда у гемодинамически стабильных больных (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь.

При артериальной гипертензии — по 5 мг 1 р/сут. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2—3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20—40 мг/сут (увеличение дозы свыше 20 мг/сут обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Максимальная суточная доза — 80 мг.

При сердечной недостаточности начинают с 2,5 мг однократно, с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 3—5 дней.

У пожилых часто наблюдается более выраженное длительное гипотензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизиноприла (рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг/сут).

При хронической почечной недостаточности кумуляция наступает при снижении фильтрации менее 50 мл/мин (доза должна быть уменьшена вдвое, при КК менее 10 мл/мин требуется уменьшить дозу на 75%).

Перед началом лечения необходимо компенсировать потерю жидкости и солей. Перед началом и во время лечения следует контролировать функцию почек.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лизиноприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла с калийсберегающими диуретиками и заменителями соли, содержащими калий. Не следует применять у пациентов с аортальным стенозом, легочным сердцем.

Со осторожностью назначать:

- у пациентов с нарушениями функции почек;
- при стенозе почечной артерии;
- при тяжелой застойной сердечной недостаточности (у таких пациентов при нормальном или немного сниженном АД лизиноприл может вызвать выраженную артериальную гипотензию).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмии;
- боль в груди;
- редко — ортостатическая гипотензия, тахикардия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- сонливость;
- судорожные подергивания мышц конечностей и губ;
- редко — астенический синдром, лабильность настроения, спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диспепсия;
- снижение аппетита;
- боли в животе;
- диарея;
- сухость во рту;
- изменение вкуса;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- гипербилирубинемия.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- анемия;
- в единичных случаях — увеличение СОЭ.

Аллергические реакции:

- ангионевротический отек;
- кожные высыпания;
- зуд.

Со стороны мочевыделительной системы:

- развитие острой почечной недостаточности.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия;
- гиперурикемия.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

-

- Выраженная печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- В случае стойкого повышения содержания в крови трансаминаз или КФК требуется отмена препарата.
- При длительной терапии показан биохимический контроль функции печени. Активность трансаминаз определяют до начала лечения, каждые 8 недель в течение первого года терапии, далее — не реже 1 раза в полгода.
- В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время следующего приема, дозу удваивать не следует.
- В период лечения больные должны находиться на стандартной диете с низким содержанием холестерина.

С осторожностью назначать:

- при заболевании печени в анамнезе;
- при хроническом алкоголизме;
- при трансплантации органов;
- при сопутствующей иммуносупрессивной терапии;
- при хронической почечной недостаточности;
- при urgentных хирургических вмешательствах (в т.ч. стоматологических).

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- изжога;
- тошнота;
- запор или диарея;
- метеоризм;
- сухость во рту;
- нарушение вкуса;
- снижение аппетита;
- гастралгия;
- холестатическая желтуха;
- нарушение функции печени;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- гепатит;
- острый панкреатит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- повышение активности КФК;
- миопатия (миалгия, мышечная слабость);
- миозит;
- рабдомиолиз вплоть до развития острой почечной недостаточности;
- артралгии.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- бессонница;
- судороги;
- парестезии;
- психические нарушения.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения;
- помутнение хрусталика;
- катаракта;
- атрофия зрительного нерва.

Со стороны системы крови:

- гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- отек Квинке;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы:

- боль в грудной клетке.

Передозировка

Лечение: при передозировке показана симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта и повышение риска кровотечений
Фибраты (гемфиброзил и др.)	Повышение риска развития рабдомиолиза
Никотиновая кислота, иммунодепрессанты	Повышение риска развития рабдомиолиза
Эритромицин	Повышение риска развития рабдомиолиза
Итраконазол и др. противогрибковые средства группы азолов	Повышение риска развития рабдомиолиза
Колестирамин и колестипол	Снижение биодоступности (применение ловастатина возможно через 4 ч после приема данных препаратов, при этом отмечается аддитивный эффект)
Циклоспорин	Повышение плазменного уровня метаболитов ловастатина. Повышение риска развития рабдомиолиза

Синонимы

Апекстатин (Россия), Веро-Ловастатин (Россия), Ловастатин (Испания), Ловастатин (Россия), Левастерол (Польша), Мевакор (Нидерланды), Медостатин (Кипр), Ровакор (Индия), Холетар (Словения)

Лозартан (Losartan)

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Форма выпуска

Табл., п.о., 12,5 мг; 50 мг

Механизм действия

Является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II типа (подтип АТ 1). Не подавляет киназу II — фермент, разрушающий брадикинин.

Основные эффекты

- Снижает общее периферическое сопротивление сосудов, концентрацию в крови норадреналина и альдостерона, АД, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку.
- Оказывает диуретический эффект.
- Препятствует развитию гипертрофии миокарда.
- Повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью.
- После однократного приема гипотензивное действие (уменьшается систолическое и диастолическое АД) достигает максимума через 6 ч, затем в течение 24 ч постепенно снижается. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3—6 нед после начала приема препарата.

Фармакокинетика

Быстро **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** — 25—35%. Имеет эффект «первого прохождения» через печень, метаболизируется путем карбоксилирования при участии изофермента 2C9 цитохрома P450 с образованием активного (в 10—40 раз) метаболита. Связь с белками плазмы — 92% (лозартан), 99% (метаболит). T_{max} — 1—1,5 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ — 1,5—2 ч, а его основного метаболита — 6—9 ч.

С мочой **выводится** 35% (из них 4% — в виде неизмененного препарата и 6% — в виде основного метаболита); остальное количество (60%) — через кишечник.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии с диуретиками и сердечными гликозидами).

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема — 1 р/сут.

При артериальной гипертензии средняя суточная доза составляет 50 мг. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 100 мг (за 1 или 2 приема). При назначении пациентам, получающим высокие дозы диуретиков, начальную дозу следует снизить до 25 мг/сут. Больным

с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы лозартана. У пациентов пожилого возраста, а также с нарушением функции почек (в т.ч. находящихся на диализе) нет необходимости в коррекции начальной дозы. Лозартан можно назначать совместно с др. гипотензивными препаратами. Начальная доза для пациентов с сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 р/сут. Как правило, доза увеличивается в 2 раза с недельным интервалом (т.е. 12,5, 25, 50 мг/сут) до средней поддерживающей дозы 50 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.
- Артериальная гипотензия.
- Гиперкалиемия.
- Дегидратация.

Предостережения, контроль терапии

- У больных с дегидратацией (например, получающих лечение высокими дозами диуретиков) в начале лечения лозартаном может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия (необходимо проводить коррекцию дегидратации до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы).
- У больных с циррозом печени концентрация лозартана в плазме значительно увеличивается, в связи с чем при наличии заболеваний печени в анамнезе его следует назначать в более низких дозах.
- Препараты, оказывающие воздействие на систему кинин-ангиотензин, могут увеличить концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с билатеральным почечным стенозом или стенозом артерии единственной почки.
- Безопасность и эффективность препарата у детей не изучены. Клинические испытания не выявили каких-либо различий в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста.
- Данных по применению лозартана у беременных нет. Однако, поскольку препараты, воздействующие на систему ренин-ангиотензин, при назначении их во II и III триместрах беременности могут вызывать нарушение развития или даже смерть плода, то при возникновении беременности прием лозартана следует немедленно прекратить. При назначении в период лактации следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения лозартаном.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея*;

- боль в животе;
- снижение аппетита;
- сухость во рту;
- метеоризм;
- гастрит;
- запор;
- повышение уровня «печеночных» трансаминаз и билирубина в крови.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- судороги;
- миалгия*;
- боль в спине;
- боль в ногах;
- артралгия;
- боль в плече;
- боль в колене;
- артрит;
- фибромиалгия.

Со стороны системы крови:

- анемия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- астения;
- утомление;
- головная боль;
- бессонница;
- беспокойство;
- нарушения сна;
- сонливость;
- расстройства памяти;
- периферические нейропатии;
- парестезии;
- гипрестезии;
- мигрень;
- тремор;
- атаксия;
- депрессия;
- синкопе.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа;
- кашель*;
- инфекции верхних дыхательных путей (повышенная температура тела, боль в горле, синусопатия*, синусит, фарингит);
- диспноэ;
- бронхит;
- ринит;
- боль в грудной клетке.

Аллергические реакции:

- крапивница;

- сыпь;
- зуд;
- ангионевротический отек, в т.ч. лица, губ, глотки и/или языка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия (дозозависимая);
- сердцебиение;
- тахи- или брадикардия;
- аритмии;
- стенокардия.

Со стороны мочевыделительной системы:

- императивные позывы на мочеиспускание;
- инфекции мочевыводящих путей;
- нарушение функции почек.

Со стороны половой системы:

- ослабление либидо;
- снижение потенции.

Со стороны кожи и ее производных:

- сухость кожи;
- эритема;
- фотосенсибилизация;
- повышенное потоотделение;
- алопеция.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия;
- подагра.

Другие эффекты:

- зубная боль;
- лихорадка;
- звон в ушах.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, изменение ЧСС (тахикардия или брадикардия, обусловленная возбуждением блуждающего нерва).

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия; гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС (мочегонные, β-адреноблокаторы, симпатолитики)	Взаимное усиление гипотензивного эффекта
Калийсберегающие диуретики и препараты калия	Риск гиперкалиемии при совместном применении
Диуретики	У пациентов с дегидратацией может возникать симптоматическая гипотензия

Синонимы

Брозаар (Россия), Веро-Лозартан (Индия), Козаар (Нидерланды), Лозартан калия (Индия)

* — помечены побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо. Связь побочных эффектов, встречающихся с частотой менее 1% случаев, с применением лозартана не доказана.

М



Медаксон (Medaxone)

Медокеми Лтд (Кипр)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)
Цефалоспорины III поколения

Форма выпуска

Пор. 0/ин. 1 г, № 1, № 100

Основные эффекты

■ Обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermatis*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *S. bovis*) и грамотрицательных (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp. — в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Moraxella* spp., *M. morganii*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitis*, *P. shigelloides*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia* spp., *P. aeruginosa* /некоторые штаммы/, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp., *Treponema pallidum*) микроорганизмов, а также анаэробов (*Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Показания

- Сепсис.
- Менингит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции дыхательных путей.
- Нозокомиальные инфекции.
- Инфекции мочевых путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции органов брюшной полости.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.
- Инфекции при хирургических вмешательствах.
- Кишечные инфекции (сальмонеллез, дизентерия).
- Гонорея.

Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет: в/в или в/м при внебольничной инфекции 1 г/сут, при госпитальной инфекции, менингите, острой гонорее — 2 г/сут.

Для новорожденных и детей до 12 лет: 30—50 мг/кг/сут 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к цефалоспоридам, пенициллинам, карбапенемам).
 - Беременность (I триместр)
- С осторожностью назначать:**
- новорожденным с гипербилирубинемией;
 - при беременности (II—III триместры);
 - в период лактации.

Побочные эффекты

Цефтриаксон обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- сыпь;
- зуд;
- лихорадка;
- редко — эритема, отек Квинке.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея.

Регистрационное удостоверение (пор. для приготовления р-ра для в/в и в/м введения 1 г /флаконы/):

П № 015208/01-2003 от 22.08.2003



Медоклав (Medoclav)

Медокеми Лтд (Кипр)

Амоксициллин/клавулановая кислота
(Amoxicilline/Clavulanic acid)
Пенициллины

Форма выпуска

Табл., п.о. (250 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты) № 16

Табл., п.о. форте (500 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты) № 16

Пор. 0/сусп. орал. (в 5 мл 125 мг амоксициллина тригидрата и 31,25 мг калиевой соли клавулановой кислоты)

Пор. д/сusp. форте орал. (в 5 мл 250 мг амок-
сциллина тригидрата и 62,5 мг калиевой соли
клавулановой кислоты)

Основные эффекты

- Обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, в т.ч. продуцирующих β -лактамазы.

Показания

- Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей и легких, кожи и мягких тканей.
- Остеомиелит.
- Септический артрит.
- Дентальвеолярный абсцесс.
- Желудочно-кишечные инфекции.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей.
- Гинекологические инфекции.
- Гонорея.
- Мягкий шанкр.
- Сепсис.
- Перитонит.
- Хирургическая инфекция.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет: при легких инфекциях — 1 табл. 375 мг 3 р/сут; при тяжелых инфекциях — 1 табл. 625 мг 3 р/сут.

Дети: от 7 до 12 лет — 10 мл суспензии 3 р/сут или 5 мл суспензии форте 3 р/сут; от 2 до 7 лет — 5 мл суспензии 3 р/сут; от 9 мес. до 2 лет — 2,5 мл суспензии 3 р/сут. При тяжелых инфекциях дозы могут быть увеличены.

Регистрационные удостоверения:

(табл., п.о., 250 мг + 125 мг /блистеры/; табл., п.о., 500 мг + 125 мг /блистеры/) **П № 014290/03-2002 от 08.08.2002**

(пор. для приготовления суспензии форте для приема внутрь 250 мг + 62,5 мг/5 мл /флаконы темного стекла/ 60, 100 мл /в комплекте с дозировочной ложкой/) **П № 014290/01-2002 от 08.08.2002**

(пор. для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг + 31,25 мг/5 мл /флаконы темного стекла/ 60, 100 мл /в комплекте с дозировочной ложкой/) **П № 014290/02-2002 от 08.08.2002**



Медостатин

(Medostatin)

Медокеми Лтд (Кипр)

Ловастатин (Lovastatin)

Статины (гиполипидемические ЛС)

Форма выпуска и состав

Табл. 20 мг, № 30, № 100

Механизм действия

Ингибирует синтез холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты. Понижает содержание холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови. Умеренно повышает содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), обладающих антиатерогенным действием.

Фармакокинетика

После **абсорбции** в ЖКТ гидролизруется с образованием β -гидроксикислоты. C_{max} в плазме крови достигается через 2—4 ч после приема препарата, через 2—3 дня регулярного приема достигается устойчивая концентрация. Более чем на 95% **связывается** с белками плазмы, **проникает** через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Выраженный терапевтический эффект проявляется в течение 2 нед, максимальный — через 4—6 нед.

Показания

- Гиперлипотеинемии, не корригирующиеся специальной диетой и физической нагрузкой.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 р/сут, во время еды. Начальная доза — 10—20 мг. При необходимости увеличивают дозу каждые 4 нед. Максимальная суточная доза — 80 мг в 1—2 приема (во время завтрака и ужина). В случае снижения концентрации в плазме общего холестерина до 3,6 ммоль/л или ЛПНП до 1,94 ммоль/л дозу следует уменьшить.

Противопоказания

- Острые заболевания печени.
- Постоянное повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови невыясненной этиологии.
- Беременность или планирование беременности.
- Кормление грудью.
- Тяжелое общее состояние пациента.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходимо соблюдать соответствующую диету.
- При одновременном назначении с препаратами, подавляющими иммунитет, суточная доза Медостатина не должна превышать 20 мг.
- В случае стойкого повышения содержания в крови печеночных трансаминаз и/или креатинфосфокиназы показана отмена Медостатина.
- У больных с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) назначение дозы, превышающей 20 мг/сут, должно быть клинически оправдано.

Побочные эффекты

- Повышение уровня печеночных трансаминаз в крови.
- Гепатит.
- Миалгии.
- Судороги.
- Миопатии.
- Транзиторное повышение содержания КФК в крови.

Регистрационное удостоверение:

П № 012832/01-2001 от 23.03.2001

 Мелокс (MeloX) Медокеми Лтд (Кипр)
Мелоксикам (Meloxicam) НПВС, селективные ингибиторы ЦОГ-2

Форма выпуска

Табл. 7,5 мг и 15 мг, № 20

Основные эффекты

- Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действия.
- Ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) и подавляет синтез простагландинов. В отличие от большинства НПВС, ингибирующих оба изофермента (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), Мелокс избирательно снижает активность ЦОГ-2. Селективность Мелокса в отношении ЦОГ-2 обуславливает его сильное противовоспалительное и обезболивающее действия при минимальном риске побочных эффектов на желудок, почки, тромбоциты.
- После однократного приема максимальная концентрация в сыворотке достигается через 7—8 ч. Концентрация Мелокса в синовиальной жидкости достигает 40—45% от уровня распределения в плазме, поэтому воздействие оказывается непосредственно на очаг воспаления.
- Период полувыведения составляет 20 ч, что позволяет использовать его 1 р/сут.
- Угнетает перекисное окисление липидов и образование свободных кислородных радикалов, снижает образование фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли альфа, активность протеиназ (эластазы, коллагеназы, стромелизина), высвобождение гистамина и некоторых др. медиаторов воспаления.

Показания

- Артриты, в т.ч. ревматоидный артрит, острый остеоартрит, хронический полиартрит.
- Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева).

- Болевой синдром при остеоартрозах и радикулитах.

Способ применения и дозы

Внутрь, после или во время еды. Начальная доза — 7,5 мг, при необходимости дозу увеличивают до 15 мг через 3—5 дней.

Регистрационное удостоверение:

П № 013541-2001 от 17.12.2001

Метилдопа (Methyldopa)

 α_2 -адреномиметики**Форма выпуска**

Табл. 250 мг

Механизм действия

Стимулирует α_2 -адренорецепторы пресинаптической мембраны нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и тормозит симпатическую импульсацию на сосуды.

Основные эффекты

- Снижает ОПСС, вызывает ортостатическую гипотензию, умеренно подавляет активность ренина плазмы, уменьшает тканевую концентрацию серотонина, дофамина, эпинефрина. Минутный объем крови и почечный кровоток существенно не изменяются, а объем плазмы увеличивается.
- При длительном применении способен вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка с увеличением содержания коллагена в миокарде. После приема первой дозы в ряде случаев вызывает кратковременную гипертензию. Во время физической нагрузки гипотензивный эффект выражен меньше. Замедляет синусовый ритм; задерживает экскрецию натрия и воды, повышает активность барорецепторов, что, возможно, обуславливает развитие рефрактерности при длительном (1—1,5 мес) лечении. Характерен синдром «отмены».
- Вызывает седацию, выраженность которой уменьшается через 2—3 нед после начала лечения.
- После приема внутрь максимальное снижение АД наступает через 4—6 ч и продолжается 1—2 сут; в течение первых нескольких дней лечения гипотензивный эффект постепенно увеличивается.
- При в/в введении снижение АД наступает через 2—3 ч, пик эффекта — через 3—5 ч, продолжительность — 6—10 ч. Увеличивает почечный кровоток.

Фармакокинетика

Биодоступность — около 50%. **Метаболизм** начинается уже в слизистой ЖКТ (образуются ортосульфированные производные). Проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где около 10% принятой дозы декарбоксилируется и β -гидроксилируется в метилдофамин, а затем — в метилнорадреналин. В печени образуются конъюгаты с сульфатами. Связь с белками плазмы крови менее 20% (30—40% у конъюгатов). Время достижения $C_{\max}$ — 2—6 ч. $T_{1/2}$ — 2 ч.

Экскретируется преимущественно в неизменной форме, а также в виде о-сульфатных конъюгатов. Почечный клиренс составляет около 130 мл/мин. При длительном применении кумулирует. При тяжелой почечной недостаточности замедляется выведение, при заболеваниях печени — биотрансформация.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

При приеме **внутри** начальная доза — 250 мг (вечером), затем каждые 2 дня разовую дозу увеличивают на 250 мг до достижения оптимального гипотензивного эффекта, максимальная суточная доза — 3 г (при сочетании с другими гипотензивными препаратами — не более 500 мг/сут). При достижении стабильного гипотензивного эффекта дозу постепенно уменьшают до поддерживающей на 250 мг каждые 2 дня.

Детям назначают в начальной суточной дозе 10 мг/кг за 2—3 приема; максимальная суточная доза — 65 мг/кг/сут.

Для пожилых людей начальная доза — 125 мг 1—2 р/сут, максимальная суточная доза — 2 г в 2 приема. В/в капельно в течение 30—60 мин — 250—500 мг на 100 мл 5% декстрозы.

Противопоказания

- Острый инфаркт миокарда.
- Выраженный коронарный атеросклероз и атеросклероз сосудов головного мозга.
- Одновременный прием этанола и средств, вызывающих угнетение в ЦНС.
- Гиперчувствительность.
- Гемолитическая анемия.
- Гепатиты.
- Цирроз печени.
- Печеночная недостаточность.
- Почечная недостаточность.
- Системные заболевания соединительной ткани.
- Паркинсонизм.
- Депрессивные состояния.
- Феохромоцитома.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Метилдопу не следует применять одновременно с ингибиторами МАО и леводопой. Необходимо помнить, что после отмены гипотензивный эффект относительно быстро (в течение 48 ч) прекращается. В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.
- Пациентам, принимающим метилдопу, воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- при гепатите;
- при острой левожелудочковой недостаточности в анамнезе;
- при дизэнцефальном синдроме.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ортостатическая гипотензия;
- брадикардия;
- периферические отеки;
- гиперемия кожи верхней половины туловища;
- редко — миокардит, перикардит.

Со стороны нервной системы:

- сонливость;
- вялость;
- заторможенность;
- синдром паркинсонизма;
- пошатывание при ходьбе;
- головная боль;
- головокружение.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- глоссалгия;
- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- колит;
- панкреатит;
- нарушения функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- желтуха.

Со стороны системы крови (редко):

- гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- артралгия.

Со стороны эндокринной системы:

- гинекомастия.

Со стороны обмена веществ:

- гиперпролактинемия;
- галакторея.

Со стороны половой системы:

- аменорея;
- снижение потенции;
- снижение либидо.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- лихорадка;
- токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, брадикардия, заторможенность, тремор, сонливость, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, атония кишечника.

Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, диализ, возможно назначение адреномиметиков.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Адреномиметики	Снижение гипотензивного действия
β-адреноблокаторы	Усиление вероятности развития как гипертензии (за счет воздействия α-метилнорадреналина на незаблокированные α-адренорецепторы сосудов и сердца), так и ортостатической гипотензии
Галоперидол	Увеличение вероятности развития деменции
Дигоксин (у пожилых)	Увеличение риска развития синдрома слабости синусового узла
Ингибиторы MAO	Возможно возникновение как артериальной гипотензии, так и выраженной гипертензии с психомоторным возбуждением
Леводопа	Усиление противопаркинсонического действия и аддитивное токсическое воздействие на ЦНС (т.е. развитие психоза)
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Пероральные контрацептивы	Повышает гепатотоксичность
Препараты лития	Повышение токсичности
Резерпин	Несовместим
Транквилизаторы	Усиление гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного действия
Этиловый эфир	Фармацевтическая несовместимость

Синонимы

Альдомет (США), Альфадоба (Индия), Допанол (Польша), Допегит (Венгрия), Экибар (Франция)

Метокард®
(Metocard®)

Польфарма (Польша)

Метопролол (Metoprolol)
β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 50 мг; 100 мг
Табл. ретард 200 мг

Механизм действия

- Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действия.

Основные эффекты

- Уменьшает автоматизм синусового узла и ЧС.
- Замедляет атриовентрикулярную проводимость.
- Снижает сократимость и возбудимость миокарда.
- Уменьшает сердечный выброс.
- Снижает потребность миокарда в кислороде.
- Подавляет стимулирующий эффект катехоламинов на сердце при физической и психоэмоциональной нагрузке.

Показания

- Артериальная гипертензия (монотерапия или комбинированная антигипертензивная терапия).
- Профилактика приступов стенокардии.
- Нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 200 мг/сут. Максимальная доза — 400 мг/сут.

При артериальной гипертензии: 100—150 мг/сут в 1—2 приема, при необходимости — до 200 мг/сут.

При стенокардии: 50—100 мг/сут в 2—3 приема.

Метокард ретард: по 200 мг/сут, при необходимости — до 400 мг/сут.

При нарушениях ритма сердца: по 50 мг 2—3 р/сут.

Противопоказания

- Атриовентрикулярная блокада II или III ст.
- Брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин).
- Острая сердечная недостаточность.
- Синоатриальная блокада.
- Артериальная гипотензия.
- Хроническая сердечная недостаточность IIБ—III стадии.
- Кардиогенный шок.
- Поздние стадии и тяжелые нарушения периферического кровообращения.
- Одновременный прием с ингибиторами MAO.
- Повышенная чувствительность к препарату.

Предостережения, контроль терапии

- При лечении Метокардом противопоказано в/в введение блокаторов кальциевых каналов верапамила и дилтиазема или др. антиаритмических средств (дизопирамида). Исключение составляют больные, находящиеся в отделениях интенсивной терапии.
- Отмену препарата после длительного лечения следует проводить постепенно (минимум в течение 10 дней).
- За несколько дней перед проведением наркоза хлороформом или эфиром необходимо прекратить прием Метокарда, в случае приема перед операцией необходимо подобрать средство для наркоза с минимальным отрицательным инотропным действием, т.к. отмена препарата может привести к обострению заболевания.
- У пациентов, получающих одновременно Метокард и клонидин, отмену клонидина следует проводить только через несколько дней после прекращения применения Метокарда.
- Во время беременности (особенно в I триместре) применять только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Необходимо отменить препарат за 48—72 ч до планируемого срока родоразрешения и строго контролировать состояние новорожденного в течение 48—72 ч.
- Грудное вскармливание на время приема Метокарда следует прекратить.

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете с лабильным течением (из-за возможности возникновения тяжелого гипогликемического состояния);
- при болезни Рейно и облитерирующих заболеваниях периферических артерий, феохромоцитоме (в этих случаях препарат следует применять в сочетании с α -адреноблокаторами);
- при выраженных нарушениях функции почек и/или печени;
- при бронхиальной астме или обструктивном бронхите (самую низкую суточную дозу разделить на 3 приема, желателен одновременный прием ЛС из группы β_2 -адреностимуляторов);
- при гипертиреозе (метопролол может маскировать тахикардию);
- при лечении пожилых пациентов, у которых резкое снижение АД и ЧСС отрицательно повлияет на функции жизненно важных органов.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, брадикардия, АВ-блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, затруднение дыхания, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания, генерализованные судорожные припадки.

Лечение: отмена препарата, выведение его из организма, тщательное наблюдение за жизненно важными показателями пациента и при необходимости симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипогликемические ЛС	Усиление или пролонгация их действия. При этом симптомы гипогликемии (особенно тахикардия и тремор) могут маскироваться или исчезать, в связи с чем необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови
Трициклические антидепрессанты, барбитураты, феноптиазины, нитроглицерины, диуретики, периферические вазодилататоры и др. антигипертензивные ЛС (в т.ч. празозин)	Возможно усиление гипотензивного эффекта
Блокаторы кальциевых каналов типа нифедипина	Возможно усиление гипотензивного эффекта и развитие сердечной недостаточности
Блокаторы кальциевых каналов типа дизопирамида	Возможно развитие артериальной гипотензии, брадикардии и других нарушений ритма сердца
Сердечные гликозиды, резерпин, α -метилдопа, гуанфацин и клонидин	Возможно опасное снижение ЧСС
Норадреналин, адреналин или др. симпатомиметические ЛС (в т.ч. входящие в состав глазных капель или противокашлевых средств)	Возможно повышение АД
Индометацин и рифампицин	Возможно снижение антигипертензивного действия метопролола
Циметидин	Возможно усиление антигипертензивного действия метопролола
Средства для ингаляционного наркоза	Повышается риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии
Лидокаин	Нарушается его выведение из организма
Миорелаксанты (типа суксаметония или тубокурарина)	Усиление нервно-мышечной блокады
Этанол	Возможно усиление угнетающего действия на ЦНС

Регистрационное удостоверение:

П № 013293/01-2001 от 09.08.2001

Метопролол (Metoprolol)

β_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 25 мг; 50 мг; 100 мг; 200 мг

Р-р ∂ /ин. 1 мг/мл

Механизм действия

Блокирует β_1 -адренорецепторы сердца, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действия.
- Понижает автоматизм синусового узла, уменьшает частоту сердечных сокращений, замедляет атриовентрикулярную проводимость, снижает сократимость и возбудимость миокарда, уменьшает минутный объем сердца, снижает потребность миокарда в кислороде. Подавляет стимулирующее влияние катехоламинов при физической и психоэмоциональной нагрузке.
- Вызывает гипотензивный эффект, который стабилизируется к концу 2-й недели курсового применения. При стенокардии напряжения метопролол снижает частоту и тяжесть приступов. Нормализует сердечный ритм при наджелудочковой тахикардии и мерцании предсердий.
- При инфаркте миокарда способствует ограничению зоны ишемии сердечной мышцы и уменьшает риск развития фатальных аритмий, снижает вероятность возникновения рецидивов инфаркта миокарда.
- При применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, чем неселективные β -адреноблокаторы.

Фармакокинетика

Быстро и почти полностью **всасывается** при приеме внутрь (95%). Подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, **биодоступность** — 50% при первом приеме и возрастает до 70% при повторном применении. Связь с белками плазмы — 12%. Быстро распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьеры. Проникает в материнское молоко (концентрация выше, чем в плазме).

Метаболизируется в печени, 2 метаболита обладают β -адреноблокирующей активностью. Свыше 95% в/в введенной дозы выделяется почками, 3—10% — в неизменном виде. $T_{C_{max}}$ — 1,5—2 ч после приема обычных таблеток и 6—

12 ч — после приема пролонгированных форм, 20 мин — после в/в введения. $T_{1/2}$ — от 3,5 до 7 ч при приеме внутрь и 5—15 мин — при в/в введении. Системный клиренс при в/в введении — 1 л/мин.

Биотрансформируется в печени с образованием двух активных метаболитов. При приеме внутрь менее 5% экскретируется с мочой в неизменном виде, при в/в инфузии — около 10%. При нарушении функции почек биодоступность не изменяется, но может уменьшаться скорость экскреции метаболитов. При циррозе печени метаболизм и общий клиренс замедляются. Не удаляется при гемодиализе.

Показания

- Ишемическая болезнь сердца.
- Инфаркт миокарда (острая фаза, а также вторичная профилактика).
- Артериальная гипертензия.
- Гипертонический криз.
- Сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма (в т.ч. при общей анестезии):
— синусовая тахикардия;
— желудочковая и суправентрикулярная аритмии (в т.ч. наджелудочковая тахикардия, мерцательная тахикардия, трепетание предсердий, предсердная тахикардия, тахикардия, вызываемые наперстянкой, катехоламинами, желудочковая экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана).
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Тиреотоксикоз (комплексная терапия).
- Абстинентный синдром.
- Мигрень (профилактика).
- Тремор (эссенциальный, старческий).
- Состояние тревоги (вспомогательное лечение).
- Акатизия, вызванная нейролептиками.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды, табл. можно делить пополам, но не разжевывать и запивать жидкостью, для лекарственных форм пролонгированного действия — глотать целиком, не раздавливать, не разламывать (кроме метопролола сукцинат и тартрата), не разжевывать. При приеме внутрь средняя доза — 100—150 мг/сут в 1—2 приема, при необходимости — 200 мг/сут. При в/в введении разовая доза — 2—5 мг, при отсутствии эффекта повторное введение возможно через 5 мин за сут, при необходимости — 200—300 мг/сут.

Противопоказания

- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.

- Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин).
- Острая или хроническая сердечная недостаточность II—III ст. (в стадии декомпенсации).
- Артериальная гипотензия.
- Острый инфаркт миокарда (PQ более 0,24 сек или систолическое АД менее 100 мм рт. ст.).
- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Одновременный прием ингибиторов MAO или одновременное в/в введение верапамила.
- Выраженные нарушения периферического кровообращения.

Предостережения, контроль терапии

Не рекомендуется одновременный прием с ингибиторами MAO.

С осторожностью назначать:

- пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, сахарным диабетом, болезнью Рейно и облитерирующими заболеваниями периферических артерий, феохромоцитомой, выраженными нарушениями функции печени и почек;
- амбулаторно пациентам, деятельность которых требует повышенного внимания.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синусовая брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- развитие (усугубление) сердечной недостаточности;
- аритмии;
- нарушения периферического кровообращения;
- нарушение проводимости миокарда;
- кардиалгия.

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- слабость;
- головная боль;
- парестезии в конечностях;
- мышечные судороги;
- депрессия;
- «кошмарные» сновидения.

Со стороны органа зрения:

- снижение секреции слезной жидкости, вследствие этого сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- сухость во рту;
- запор или диарея;
- нарушение функции печени (редко).

Со стороны кожи и ее производных:

- сыпь;
- дистрофические изменения кожи;
- обострение псориаза;
- фотосенсибилизация;
- усиление потоотделения;

- обратимая алопеция.

Со стороны дыхательной системы:

- у предрасположенных пациентов возможно появление симптомов бронхиальной обструкции.

Со стороны эндокринной системы:

- гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом;
- уменьшение массы тела.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- лейкопения.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо;
- болезнь Пейрони.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии;
- артралгии;
- мышечная слабость.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, артериальная гипотензия, головокружение, симптомы сердечной недостаточности, остановка сердца, кардиогенный шок, нарушение дыхания и сознания (вплоть до комы), тошнота, рвота, генерализованные судороги, цианоз.

Лечение: проводят промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; симптоматическая терапия: в случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и сердечной недостаточности — в/в, с интервалом в 2—5 мин, β -адреномиметики — до достижения желаемого эффекта или в/в 0,5—2 мг атропина сульфата. При отсутствии положительного эффекта — допамин, добутамин или норэпинефрин. Также используют 1—10 мг глюкагона, постановку трансвенозного интракардиального электро-стимулятора. При бронхоспазме следует ввести в/в β_2 -адреномиметики. При судорогах — медленное в/в введение диазепама. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Гидралазин, др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Клонидин	Усиление гипотензивного действия
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы МАО типа А	Несовместимы
Инсулин	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Пероральные гипогликемические средства	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного эффекта
Препараты наперстянки	Потенцируют замедление атриовентрикулярной проводимости, развитие брадикардии
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Нифедипин	Значительное снижение АД
Норэпинефрин	Резкий подъем АД
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Метилдопа	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Верапамил	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Дилтиазем	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Амиодарон	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Этанол	Усиление угнетения ЦНС
Антациды	Повышение уровня метопролола в крови

Группы и ЛС	Результат
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Повышение уровня метопролола в крови
Пероральные контрацептивы	Повышение уровня метопролола в крови
Фенотиазины	Повышение уровня метопролола в крови
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Беталок (Швеция), Беталок Зок (Швеция), Вазокардин (Словения), Корвитол (Германия), Логи-макс (Швеция), Лопресор (Швейцария), Метокард (Польша), Метокард ретард (Польша), Метолол (Австрия), Метопролол (Польша), Метопролол тартрат (Индия), Метопролол-Акри (Россия), Метопролол-Ратифарм (Германия), Сердол (Румыния), Спесикор (Финляндия)



**Милдронат®
(Mildronate®)**
Гриндекс (Латвия)

Милдронат (Mildronate)
Метаболические ЛС

Форма выпуска

Капс. 250 мг
Р-р θ /ин. 10% 5 мл

Основные эффекты

- Восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде.
- Устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения.
- Оказывает тонизирующее действие.
- Помогает организму выдерживать нагрузку и быстро восстанавливать энергетические резервы.

Фармакокинетика

После приема внутрь препарат быстро **всасывается**, **биодоступность** — 78%. $C_{\max}$ в плазме достигается через 1—2 ч после приема. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 3—6 ч. Два основных метаболита **выводятся** почками.

Показания

- Комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда).
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Дисгормональная кардиомиопатия.
- Комплексная терапия острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и цереброваскулярная недостаточность).

- Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку.
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей.
- Диабетическая и гипертоническая ретинопатии.
- Пониженная работоспособность.
- Физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов).
- Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме.

Способ применения и дозы

Сердечно-сосудистые заболевания: внутрь или в/в, в составе комплексной терапии по 0,5—1,0 г/сут в 1—2 приема. Курс лечения — 4—6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда: внутрь, по 0,25 г 2 р/сут. Курс лечения — 12 дней.

Нарушение мозгового кровообращения: острая фаза — в/в по 0,5 г 1 р/сут в течение 10 дней, затем внутрь по 0,5—1,0 г/сут; хронические нарушения — внутрь по 0,5—1,0 г/сут. Курс лечения — 4—6 нед.

Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки: парабульбарно по 0,5 мл раствора Милдроната для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней.

Умственные и физические перегрузки, в т.ч. у спортсменов: внутрь по 0,25 г 4 р/сут или в/в по 0,5 г 1 р/сут. Курс лечения — 10—14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2—3 нед.

Спортсменам: внутрь по 0,5—1,0 г 2 р/сут перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период — 14—21 день, в период соревнований — 10—14 дней.

Хронический алкоголизм: внутрь по 0,5 г 4 р/сут; в/в по 0,5 г 2 р/сут. Курс лечения — 7—10 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения грудное вскармливание следует прекратить).

Предостережения, контроль терапии

Нет достаточных данных о применении Милдроната у детей.

С осторожностью назначать:

- при хронических заболеваниях печени и почек (при длительном применении препарата).

Побочные эффекты

Аллергические реакции:

- покраснение;
- высыпания;
- зуд.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсические явления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;

- изменения АД.

Со стороны нервной системы:

- возбуждение.

Передозировка

Случаи передозировки Милдроната неизвестны. Препарат малотоксичен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Коронародилатирующие, некоторые гипотензивные ЛС, сердечные гликозиды	Усиление их действия
Антиангинальные ЛС, антикоагулянты, антиагреганты, антиаритмические ЛС, диуретики, бронхолитики	Положительный
Нитроглицерин, нифедипин, α-адреноблокаторы, гипотензивные ЛС и периферические вазодилататоры	Возможно развитие умеренной тахикардии и артериальной гипотензии

Регистрационное удостоверение:

П-8-242 01 06 91 от 03.02 2004

Миноксидил (Minoxidil)

Активаторы калиевых каналов

Форма выпуска

Р-р 0/нар. прим. 2%, 5 %

Табл. 10 мг; 20 мг; 40 мг

Механизм действия

Активирует калиевые каналы в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Основные эффекты

- Оказывает вазодилаирующее действие.
- Вызывает рефлекторную тахикардию и увеличение сердечного выброса, снижает давление в легочных капиллярах.
- Повышает активность ренина плазмы крови и способствует возникновению вторичного альдостеронизма (задержка натрия и воды).
- После однократного приема внутрь эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 2—3 ч и длится 24—48 ч (до 75 ч). Стимулирует рост волос (механизм неизвестен). При местном использовании рост волос, как правило, начинается через 4 мес ежедневного приема раствора.

Фармакокинетика

После приема внутрь **всасывается** 90% принятой дозы. TC_{max} — 1 ч. Не связывается с белками плазмы.

Подвергается **биотрансформации** в печени с образованием до 90% малоактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 4,2 ч. Миноксидил и его метаболиты выводятся в основном почками (97%) и кишечником (3%).

После местного применения всасывается через неповрежденную кожу около 1,4%.

Показания

- Артериальная гипертензия, в т.ч. симптоматическая (применяют внутрь).
- Облысение по мужскому типу (для местного применения).

Способ применения и дозы

Внутрь, начальная доза 5 мг однократно или в двух разделенных дозах. При необходимости она может увеличиваться в 2 р (10, 20 или 40 мг). Высшая суточная доза — 100 мг.

Местно, 1 мл 2% раствора наносится на сухую кожу волосистой части головы в центр очага облысения и интенсивно втирается (от центра к периферии) 2 р/сут. Длительность лечения в среднем около 1 года.

Противопоказания

- Феохромоцитома.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии**С осторожностью назначать:**

- при нарушении мозгового кровообращения (в т.ч. инсульте);
- при инфаркте миокарда;
- при беременности;
- в период лактации;
- при нарушении целостности кожных покровов;
- при дерматозах волосистой части головы;
- в детском и пожилом возрасте — старше 65 лет (при местном применении).

Побочные эффекты**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- аритмии;
- приступ стенокардии;
- симптомы сердечной недостаточности;
- экссудативный перикардит;
- отеки.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- парестезии

Со стороны кожи и ее производных:

- гипертрихоз;
- аллергические реакции (кожная сыпь и зуд).

Передозировка

Симптомы: проявляется артериальной гипотензией, брадикардией, аритмией, головокружением, симптомами сердечной недостаточности.

Лечение: проведение дезинтоксикационной, инфузионной терапии. Также введение вазоконстрикторных средств.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Гуанетидин	Усиление гипотензивного действия
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Мочегонные средства	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Пероральные контрацептивы	Снижение гипотензивного действия
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Алопекси (Франция), Регейн (Бельгия)

Моксонидин (Moxonidine)

Агонисты имидазолиновых рецепторов (антигипертензивные средства центрального действия)

Форма выпуска

Табл., п.о., 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг

Механизм действия

Селективный агонист имидазолиновых рецепторов, отвечающих за тонический и рефлексорный контроль над симпатической нервной системой (локализованы в вентролатеральном отделе продолговатого мозга).

Незначительно связывается с центральными α_2 -адренорецепторами, снижает АД.

Основные эффекты

- Возбуждая I1-имидазолиновые рецепторы нейронов солитарного тракта, моксонидин через систему тормозных интернейронов способствует угнетению сосудодвигательного центра и таким образом — уменьшению нисходящих симпатических влияний на сердечно-сосудис-

тую систему. При этом АД (систолическое и диастолическое) снижается постепенно.

- Результатом влияния моксонидина на ЦНС является седативный эффект (менее выраженный, чем у клофелина, метилдопы и др. препаратов центрального действия).
- Уменьшает резистентность тканей к инсулину, стимулирует высвобождение гормонов роста.

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь почти 90%.

Абсолютная биодоступность — 88%. Связь с белками плазмы — 7%. $C_{\max}$ достигается в течение 1 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2}$ — 2—3 ч. Почками выводится на 90% (70% — в неизмененном виде). Общий клиренс — 0,77 л/кг, почечный — 67%.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, начальная доза — по 200 мкг/сут за 1 прием. При необходимости дозу увеличивают до 400—600 мкг/сут в 1 или 2 приема.

При КК ниже 60 мл/мин дозу снижают вдвое, ниже 30 мл/мин — отменяют.

Противопоказания

- Выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин).
- Синдром слабости синусового узла.
- Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II или III ст.
- Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA).
- Нестабильная стенокардия.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Ангioneвротический отек (в анамнезе).

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходим регулярный контроль за АД, ЧСС и ЭКГ.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Во время лечения исключается прием алкоголя.

С осторожностью назначать:

- при болезни Паркинсона (тяжелая форма);
- при эпилепсии;
- при глаукоме;
- при депрессии;
- при перемежающейся хромоте;
- при болезни Рейно;
- при беременности;
- в детском возрасте отсутствует опыт применения.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- утомляемость;
- головная боль;
- головокружение;
- сонливость.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту (обычно только в начале лечения).

Передозировка

Симптомы: снижение АД, сухость во рту, сердцебиение, слабость, сонливость.

Лечение: симптоматическое. В качестве специфического антидота вводят идазоксан (антагонист имидазолинов).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Анксиолитики	Усиление гипотензивного действия
Барбитураты	Усиление гипотензивного действия
Этанол	Усиление гипотензивного действия
Гипотензивные средства	Взаимное усиление действия
β -адреноблокаторы	Усиление брадикардии

Синонимы

Физиотенз (Германия), Цинт (Испания)

Молсидомин Molsidomine

Периферические вазодилаторы
прямого действия

Форма выпуска

Табл. 2 мг; 4 мг; 8 мг

Механизм действия

В процессе метаболизма высвобождает оксид азота — естественный эндотелиальный релаксирующий фактор, вызывающий дилатацию сосудов.

Основные эффекты

- Обладает антиангинальным, сосудорасширяющим и антиагрегационным действиями.
- Выделение в процессе метаболизма оксида азота способствует накоплению в гладкомышечных клетках (преимущественно вен) цГМФ. Снижает потребность миокарда в кислороде, уменьшает преднагрузку (расширяет венозные сосуды) и постнагрузку (понижает общее периферическое сопротивление сосудов). Расширяет крупные коронарные эпикардальные артерии.

- Улучшает коллатеральное кровообращение, тормозит агрегацию тромбоцитов, подавляет внутритромбоцитарный синтез тромбоксана.
- У больных с нормальными цифрами АД вызывает тенденцию к снижению АД в покое и при нагрузке.
- Понижает давление в легочной артерии, уменьшает наполнение левого желудочка и напряжение стенки миокарда.
- Антиангинальное действие после приема внутрь 2 мг начинается через 20 мин, при сублингвальном приеме — через 5—10 мин, достигает максимума через 0,5—1 ч и длится до 5—6 ч.

Фармакокинетика

После приема внутрь практически полностью **абсорбируется** из ЖКТ. **Биодоступность** — 60—70%. TC_{max} (4,4 мкг/мл) — 1 ч.

При приеме внутрь после еды всасывание хотя и замедляется, но не снижается (C_{max} в крови достигается на 30—60 мин позже, чем при приеме натощак). Через 8 ч после приема внутрь ретардной формы концентрация в плазме составляет около 5 нг/мл. C_{max} в крови после приема внутрь таблетки ретард вдвое выше, чем после приема таблетки 2 мг. Не связывается с белками плазмы.

В печени **метаболизируется** с образованием фармакологически активных соединений SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин) и SIN-1A (N-морфолино-N-аминосинтонитрил), выделяя NO. $T_{1/2}$ — 3,5 ч. С мочой экскретируется около 85% введенного количества.

Показания

- Профилактика и купирование приступов стенокардии (при непереносимости или недостаточной эффективности нитратов).
- Острый инфаркт миокарда (после стабилизации показателей гемодинамики).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Легочная гипертензия.
- Хроническое «легочное» сердце.

Способ применения и дозы

Для профилактики приступов стенокардии **внутрь**, после еды — по 1—2 мг 2—3 р/сут, максимум до 6 р/сут.

Таблетки ретард принимают 1—2 р/сут. Таблетки ретард глотают целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Купирование приступов стенокардии — **сублингвально** 1—2 мг.

Противопоказания

- Кардиогенный шок.
- Снижение центрального венозного давления.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.).
- Глаукома (особенно закрытоугольная).
- Гиперчувствительность к молсидомину.

- Беременность (I триместр).
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Первую дозу назначают с осторожностью под контролем АД (возможны интенсивные головные боли и чрезмерная гипотония с потерей сознания).
- В период лечения (особенно в начале лечения) необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- На время лечения следует исключить прием этанола.
- Пожилым больным, а также больным с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, артериальной гипотензией требуется снижение дозы.

С осторожностью назначать:

- при инфаркте миокарда (острая стадия — только под строжайшим наблюдением и непрерывным контролем состояния кровообращения).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- коллапс.

Со стороны нервной системы:

- головная боль (обычно возникает в начале лечения);
- головокружение;
- замедление скорости психических и двигательных реакций.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- потеря аппетита;
- диарея.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм.

Со стороны кожи и ее производных:

- гиперемия кожи.

Передозировка

Симптомы: выраженная артериальная гипотензия.

Лечение: прием адсорбирующих препаратов. Проведение инфузионной дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ацетилсалициловая кислота	Усиление антиагрегантной активности
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Сосудорасширяющие средства	Усиление гипотензивного действия
Этанол	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Диласидом (Польша), Корвамин (Франция), Корватон (Германия), Молсидомин (Польша), Сиднофарм (Болгария)

Моэксиприл (Moexipril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл., п.о., 7,5 мг; 15 мг

Механизм действия

Фармакологической активностью обладает основной метаболит — моэксиприлат, который тормозит превращение ангиотензина I в ангиотензин II и предотвращает сосудосуживающее действие последнего. Увеличивает активность ренина плазмы и уменьшает секрецию альдостерона. Ингибирует расщепление брадикинина (киназа II идентична АПФ), что также приводит к вазодилатации.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, вазодилатирующее действие.
- Снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает АД. Вызывает регресс гипертрофии и процессов ремоделирования миокарда левого желудочка, уменьшает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти.
- Не оказывает неблагоприятного влияния на углеводный, липидный и электролитный виды обмена.
- Увеличивает диурез, задерживает экскрецию K^+ .
- Предупреждает индуцируемую ангиотензином II стимуляцию активности остеокластов и резорбцию костной ткани. Высоко эффективен у больных с постменопаузной артериальной гипертензией.
- Обладает расовой специфичностью — у лиц негроидной расы гипотензивные свойства моэксиприла проявляются в меньшей степени.
- Гипотензивное действие проявляется через 1 ч, достигает максимума через 3—6 ч и сохраняется 24 ч. При курсовом приеме значимое снижение АД проявляется в первые 2—4 нед.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ — 22%.

Биодоступность при приеме внутрь — около 13%. При приеме с пищей всасывание снижается. В печени быстро превращается в моэксиприлат, обладающий фармакологической активностью. TC_{max} — 1,5 ч (моэксиприл) и 3—4 ч (моэксиприлат), $T_{1/2}$ — 1 ч (моэксиприл) и 2—9 ч (моэксиприлат). Связь моэксиприлата

с белками плазмы — 50%. Объем распределения — 183 л.

Моэксиприл и моэксиприлат **метаболизируются** до дикетопиперазиновых дериватов и др. метаболитов. Моэксиприлат имеет пролонгированную конечную фазу элиминации, отражающую медленное высвобождение из связи с АПФ. Клиренс моэксиприла составляет 441 мл/мин, моэксиприлата — 232 мл/мин. Выводится с каловыми массами — 53% (в виде моэксиприлата — 52% и моэксиприла — 1%); почками выводится около 7% препарата в виде моэксиприлата, 1% — в неизменном виде и 5% — в виде др. метаболитов (при приеме внутрь).

При почечной недостаточности увеличивается плазменная концентрация (за счет удлинения элиминации), на фоне нарушения функции печени увеличивается C_{max} (на 50%) и AUC (на 120%) моэксиприла, уменьшается C_{max} (на 50%) и увеличивается AUC моэксиприлата.

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение плазменной концентрации на 30% и снижение клиренса по сравнению с людьми молодого возраста (19—42 лет).

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, натошак, начальная доза — 7,5 мг/сут, при необходимости дозу увеличивают до 30 мг/сут в 1—2 приема. Максимальная суточная доза — 30 мг/сут. Пожилым больным без признаков нарушения функции почек коррекции дозирования не требуется.

На фоне терапии диуретиками и у пациентов с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин/1,73 м² начальная доза составляет 3,75 мг (под контролем АД).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к моэксиприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема др. ингибиторов АПФ, идиопатический).

Предостережения, контроль терапии

- После первой дозы, при увеличении дозы и при комбинации с диуретиками в течение первых 2 ч необходим контроль.
- Чтобы избежать чрезмерного снижения АД, необходимо регулировать поступление в организм натрия и воды (не допускать дефицита, особенно на фоне диуретиков, рвоты или диареи).
- При тяжелой артериальной гипертензии подбор дозы следует проводить в условиях стационара.

- Во время лечения следует регулярно контролировать концентрацию электролитов и креатинина в плазме, картину периферической крови.
 - Исключить потребление алкоголя на время лечения.
 - В случае пропуска приема препарата последующую дозу не удваивают.
 - Необходима осторожность при проведении оперативных вмешательств (включая стоматологические), особенно при использовании общих анестетиков, оказывающих гипотензивное действие.
 - Дозозависимая нейтропения развивается в течение 3 мес после начала терапии, с частотой, зависящей от степени выраженности нарушения функции почек, особенно при склеродермии и системной красной волчанке.
 - При уменьшении числа нейтрофилов $1 \cdot 10^9/\text{л}$, развития холестатической желтухи и прогрессирования фульминантного некроза печени лечение следует прекратить.
 - Макулопапулезная или (реже) уртикарная сыпь возникает в течение первых 4 нед лечения, исчезает при уменьшении доз или отмене препарата, введении антигистаминных средств.
 - Следует избегать проведение гемодиализа через высокопроизводительные мембраны из полиакрилонитрилметаллилсульфата (например, AN69), гемофильтрации или ЛППН-афереза (возможно развитие анафилаксии или анафилактоидных реакций).
 - Гипосенсибилизационная терапия может повышать риск развития анафилактических реакций.
- С осторожностью назначать:**
- во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- гипотензия;
- нарушения ритма сердца;
- стенокардия;
- инфаркт миокарда;
- у пациентов с синдромом Рейно — усиление спазма сосудов.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- нейтропения, вплоть до агранулоцитоза или панцитопении (у пациентов с нарушениями функции почек и коллагенозами или при одновременном применении аллопуринола, прокаинамида или иммунодепрессантов);
- анемия;
- тромбоцитопения;
- в отдельных случаях отмечался гемолиз/гемолитическая анемия, в т.ч. в сочетании с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, однако четкая причинно-следственная связь не установлена.

Со стороны мочевыделительной системы:

- периферические отеки (менее 0,5%);
- протеинурия (менее 0,5%).

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия с повышением уровня мочевины и креатинина (чаще при применении в комбинации с диуретиками и у больных с нарушениями функции почек);
- гипонатриемия.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- сонливость;
- бессонница;
- астения;
- периферическая нейропатия;
- депрессия;
- парестезии;
- нарушения мозгового кровообращения (вплоть до инсульта).

Со стороны органа зрения:

- нарушения зрения.

Со стороны органа слуха:

- шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы:

- ринит;
- синусит;
- сухой кашель;
- бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы:

- глоссит;
- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- потеря вкусовых ощущений;
- ощущение дискомфорта в эпигастрии;
- запор или диарея;
- нарушение функции печени (повышение уровня билирубина и активности ферментов печени в плазме крови);
- гепатит;
- холестатическая желтуха;
- панкреатит;
- кишечная непроходимость.

Со стороны кожи и ее производных:

- псориазоподобные изменения кожи;
- алопеция;
- изменения ногтей;
- фотосенсибилизация.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- ангионевротический отек;
- крапивница;
- зуд;
- мультиформная эритема;
- эозинофилия и/или увеличение титра антинуклеарных антител;
- васкулиты.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгии;
- миалгии.

Со стороны эндокринной системы:

- гинекомастия.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, головокружение, тошнота, рвота, головная боль.

Лечение: симптоматическое, в т.ч. введение плазмозамещающих растворов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Диуретики, калийсберегающие ЛС	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Кромоглициевая кислота (ингаляции)	Снижение вероятности появления сухого кашля
НПВС	Повышение вероятности развития нарушения функции почек
Снотворные препараты	Выраженное снижение АД

Группы и ЛС	Результат
Опиоидные анальгетики	Выраженное снижение АД
Средства для наркоза	Выраженное снижение АД
Аллопуринол	Увеличение риска развития лейкопении
Цитостатики	Увеличение риска развития лейкопении
Препараты лития	Увеличение плазменной концентрации и токсичности
Иммунодепрессанты	Увеличение риска развития лейкопении
Глюкокортикостероиды	Увеличение риска развития лейкопении
Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического эффекта

Синонимы

Моэкс (Германия)

Н

Надолол (Nadolol)

β -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 40 мг; 80 мг

Механизм действия

Блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью.

Основные эффекты

- Тормозит центральную симпатическую импульсацию на периферию, понижает чувствительность периферических тканей к катехоламинам, подавляет секрецию ренина.
- Урежает частоту и силу сердечных сокращений, уменьшает скорость спонтанного возбуждения синусового и эктопических водителей ритма, замедляет атриовентрикулярную проводимость.
- Снижает общее периферическое сопротивление сосудов, сердечный выброс и потребность миокарда в кислороде (в т.ч. при физической нагрузке).
- Уменьшает риск повторного инфаркта миокарда и улучшает кровоснабжение в зоне ишемии, тормозит развитие рефлексорной тахикардии.
- Гипотензивное действие развивается в течение 24 ч.
- Улучшает функцию почек (при обычных дозах почечный кровоток увеличивается на 17—26%).
- Уменьшает частоту приступов мигрени (предотвращает вазоконстрикцию в системе внутренней сонной артерии и избыточную адренергическую импульсацию, ведущую к расширению наружной сонной артерии).

Фармакокинетика

Абсорбция — 30%, **биодоступность** — 15—25%. TC_{max} — 3—4 ч. Связь с белками плазмы — 18—30%. $T_{1/2}$ — 14—24 ч, при почечной недостаточности отмечается тенденция к увеличению $T_{1/2}$.

Не метаболизируется в организме, выводится с мочой и желчью в неизмененном виде. После однократного приема полностью экскретируется через 4 дня.

Не проникает через гематоэнцефалический барьер и др. гистогематические барьеры, секретируется в грудное молоко, проходит через плацентарный барьер (риск гипогликемии, брадикардии, гипотензии, затруднение дыхания у плода и новорожденного).

Показания

- Ишемическая болезнь сердца (в т.ч. стенокардия, инфаркт миокарда).
- Артериальная гипертензия.
- Гиперкинетический кардиальный синдром.
- Нарушения ритма (синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, контроль ЧСС при мерцании или трепетании предсердий).
- Феохромацитомы.
- Пропалс митрального клапана.
- Тиреотоксикоз.
- Мигрень (профилактика).
- Тремор (эссенциальный).
- Гипертрофическая кардиомиопатия.

Способ применения и дозы

Внутрь, однократно.

При стенокардии, аритмии, мигрени — 40 мг 1 р/сут. При необходимости дозу увеличивают (1 р/нед) при стенокардии — до 120—160 мг/сут, аритмии — до 160 мг/сут, мигрени — до 80—160 мг/сут, гипертиреозе — до 80—160 мг/сут.

При нарушении функции почек рекомендуется соблюдать следующий интервал между приемами препарата: КК более 50 мл/мин — 24 ч, 31—50 мл/мин — 24—36 ч, 10—30 мл/мин — 24—48 ч, менее 10 мл/мин — 40—60 ч.

Противопоказания

- Хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации).
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Брадикардия (ЧСС менее 40/мин).
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., особенно при инфаркте миокарда).
- Бронхиальная астма.
- Оклюзионные заболевания периферических сосудов.
- Сахарный диабет лабильного течения.

- Одновременный прием ингибиторов МАО.
- Гиперчувствительность.
- Период лактации.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии

- Мониторинг больных, принимающих надолол, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно), ЭКГ, содержанием глюкозы крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4—5 мес). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4—5 мес).
- Критерии контроля эффективности: при артериальной гипертензии эффект наступает через 2—5 дней, стабильное действие отмечается через 1—2 мес; при стенокардии напряжения подобранная доза должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55—60/мин, при нагрузке — не более 110/мин.
- Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50/мин. Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (снижают дозу на 25% в 3—4 дня).
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. На время лечения исключить прием этанола.
- Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, нормета-нефина и ванилилминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.
- У курильщиков эффективность β-адреноблокаторов ниже.
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- Больным с феохромоцитомой назначают только после приема α-адреноблокатора.
- При тиреотоксикозе надолол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.
- При сахарном диабете может замаскировать тахикардию, вызванную гипогликемией.
- При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены надолола.
- На фоне иммунотерапии или отягощенного аллергологического анамнеза следует заменить на другой препарат данной фармакологической группы (повышает тяжесть и продолжительность анафилактических реакций на аллергены, нивелирует эффект обычных доз эпинефрина).

- Следует отменить препарат за несколько дней до оперативного вмешательства с использованием ингаляционного наркоза (включая хирургическую стоматологию) или выбрать анестезирующее средство с наименьшим отрицательным инотропным действием.
- Осторожно применять совместно с психотропными средствами, например ингибиторами МАО, при их курсовом применении более 2 нед.
- У пожилых больных необходима коррекция дозы.
- В случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50/мин), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.
- Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом β-адреноблокаторами.
- Применение при беременности и лактации возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка.

С осторожностью назначать:

- при аллергических реакциях в анамнезе;
- при сердечной недостаточности;
- при феохромоцитоме;
- при печеночной недостаточности;
- при хронической почечной недостаточности;
- при миастении;
- при тиреотоксикозе;
- при депрессии (в т.ч. в анамнезе);
- при псориазе;
- при беременности;
- в пожилом возрасте;
- в детском возрасте (эффективность и безопасность не определены).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синусовая брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности;
- артериальная гипотензия;
- похолодание нижних конечностей.

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- слабость;
- головокружение;
- головная боль;
- сонливость или бессонница;
- ночные кошмары;
- депрессия;
- снижение скорости психомоторных реакций.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения;
- уменьшение секреции слезной жидкости;
- конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость слизистой оболочки полости рта;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- запоры;
- диарея.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм.

Со стороны обмена веществ:

- гипогликемия.

Аллергические реакции:

- пруриго;
- кожная сыпь;
- алопеция.

Со стороны кожи и ее производных:

- усиление потоотделения;
- гиперемия кожи;
- экзантема;
- псориазоподобные кожные реакции;
- обострение симптомов псориаза.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, головокружение, аритмия, гипотензия, затруднение дыхания, акроцианоз, сердечная недостаточность, в тяжелых случаях — коллапс.

Лечение: проведение гемодиализа, введение атропина (в/в 0,25—1 мг), β-адреномиметиков, транквилизаторов, кардиотоников (допамин, добутамин, эпинефрин, сердечные гликозиды), диуретических препаратов и др. симптоматических средств.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Клонидин	Усиление гипотензивного действия
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия
Гидралазин	Усиление гипотензивного действия
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Значительное усиление гипотензивного действия. Не следует сочетать
Инсулин	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия)

Группы и ЛС	Результат
Пероральные гипогликемические средства	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Нифедипин	Усиление гипотензивного эффекта
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Метилдопа	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца
Верапамил	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца
Дилтиазем	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца
Хинидин	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца
Амиодарон	Повышение риска развития или усугубления нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца

Синонимы

Коргард (Великобритания), Коргард (Египет), Коргард (Индонезия), Коргард (Пуэрто-Рико), Коргард (Россия), Коргард (Турция), Коргард (Франция)

**Надропарин кальций
(Nadroparin calcium)**

Фракционированные гепарины (антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 2,85 тыс МЕ; 3,8 тыс МЕ; 5,7 тыс МЕ; 7,6 тыс МЕ; 9,5 тыс МЕ; 11,4 тыс МЕ; 15,2 тыс МЕ; 19,0 тыс МЕ

Механизм действия

Низкомолекулярный гепарин, полученный из стандартного методом деполимеризации. В связи с антитромбином III характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и более слабой в отношении фактора II А. Усиливает блокирующее влияние антитромбина III на фактор Ха, который активирует переход протромбина в тромбин. Ингибирование фактора Ха проявляется при содержании 200 ЕД/мг, тромбина — 50 ЕД/мг. Анти-Ха активность выражена значительно больше, чем влияние на АЧТВ. Оказывает быстрое и продолжительное действие. Активность выражается в единицах Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.) IU-anti-Ха.

Основные эффекты

- Оказывает антитромботическое действие.
- Обладает противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами (подавляет кооперативное взаимодействие Т- и В-клеток).
- Незначительно снижает уровень холестерина и β -липопротеинов в сыворотке крови.
- Улучшает коронарный кровоток.

Фармакокинетика

$T_{\max}$ при п/к введении — 3 ч. $T_{1/2}$ — 3,5 ч, при применении повторных доз — 8—10 ч. Биодоступность — 98%. Анти-Ха активность проявляется в течение 18 ч. Активность в отношении фактора II А незначительна и достигает максимума через 3 ч. Имеет низкую скорость связывания с белками плазмы, практически не связывается с белками матрицы сосудистой стенки, клетками эндотелия и тромбоцитами.

Показания

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (в т.ч. связанных с общей хирургией, онкологией и ортопедией, у нехирургических больных с высоким риском развития тромбоэмболии: острая дыхательная недостаточность, гнойно-септическая инфекция, острая сердечная недостаточность).
- Профилактика свертывания крови в ходе гемодиализа.
- Лечение тромбозов и тромбоэмболий.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

Способ применения и дозы

Вводят в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки (игла располагается перпендикулярно кожной складке). Складку поддерживать в течение всего периода введения.

Профилактика тромбоэмболий в общей хирургии: 0,3 мл 1 р/сут вводят за 2—4 ч до хирургической операции. Курс лечения — минимум 7 дней.

С лечебной целью вводят 2 р/сут в течение 10 дней в дозе 225 ЕД/кг (100 МЕ/кг), что соот-

ветствует: 45—55 кг — 0,4—0,5 мл, 55—70 кг — 0,5—0,6 мл, 70—80 кг — 0,6—0,7 мл, 80—100 кг — 0,8 мл, более 100 кг — 0,9 мл.

В ортопедической хирургии дозу подбирают в зависимости от массы тела. Вводят 1 р/сут ежедневно в следующих дозах. При массе тела менее 50 кг: в предоперационном периоде и в течение 3 дней после операции — 0,2 мл; в послеоперационном периоде (начиная с 4-го дня) — 0,3 мл. При массе тела от 51 до 70 кг: в предоперационном периоде и в течение 3 дней после операции — 0,3 мл; в послеоперационном периоде (начиная с 4-го дня) — 0,4 мл. При массе тела от 71 до 95 кг: в предоперационном периоде и в течение 3 дней после операции — 0,4 мл; в послеоперационном периоде (начиная с 4-го дня) — 0,6 мл. После флебографии вводят каждые 12 ч в течение 10 дней, доза зависит от массы тела: при массе 45 кг — 0,4 мл; 55 кг — 0,5 мл; 70 кг — 0,6 мл; 80 кг — 0,7 мл; 90 кг — 0,8 мл; 100 кг и более — 0,9 мл. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q вводят 0,6 мл (5700 IU анти-Ха) 2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острый бактериальный эндокардит.
- Тромбоцитопения (у лиц с положительным тестом агрегации *in vitro* в присутствии препарата).
- Кровоточивость (кроме ДВС-синдрома).
- Геморрагический инсульт.
- Перикардит.
- Васкулит.
- Артериальная гипертензия.
- Ортостатическая гипотензия.
- Обморок.
- Хориоретинопатия.
- Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Тяжелая почечная/печеночная недостаточность.
- Тяжелый сахарный диабет.
- Травмы ЦНС.
- Состояние после спинномозговой пункции.
- Проведение лучевой терапии.
- Использование внутриматочных механических контрацептивных средств.
- Беременность.
- Период лактации.
- Послеродовый период.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходим контроль числа тромбоцитов — перед началом лечения, в первые 4 суток, далее 2 р/нед. Следует отменить препарат при появлении признаков некроза кожи в месте введения. Риск кровотечений выше при хронической почечной недостаточности и у женщин старше 60 лет.

С осторожностью назначать:

- при тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения (редко).

Аллергические реакции:

- сыпь.

Со стороны системы гемостаза:

- кровотечения (ЖКТ, мочевой тракт), кровоизлияния (в яичники, желтое тело, надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности);
- гематома и некроз в месте введения.

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: при малом кровотечении — отсрочить очередную дозу, в более серьезных случаях — в/в протамина сульфат (0,6 мл протамина нейтрализуют около 0,1 мл препарата).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Усиление антиагрегантного действия
Декстран	Усиление антиагрегантного действия
Сердечные гликозиды	Снижение антикоагулянтной активности
Тетрациклины	Снижение антикоагулянтной активности
Никотиновая и этикриновая кислоты	Снижение антикоагулянтной активности
Антигистаминные ЛС	Снижение антикоагулянтной активности
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление противосвертывающего действия

Синонимы

Фраксипарин (Франция), Фраксипарин Форте (Франция)

Небиволол (Nebivolol)

β_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 5 мг

Механизм действия

Конкурентно и избирательно блокирует β_1 -адренорецепторы (сродство к β_1 -адренорецепторам в 288 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам). Кроме того, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов. Активное вещество пред-

ставляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действия. Гипотензивный эффект обусловлен уменьшением сердечного выброса, ОПС, торможением образования ренина, частичной потерей чувствительности барорецепторов. По данным суточного мониторирования благоприятно влияет на суточный ритм АД у больных как с нормальным, так и с нарушенным ритмом.
- Гипотензивный эффект обычно развивается через 1—2 нед и стабилизируется в течение 4 нед.
- Антиангинальный эффект достигается за счет снижения ЧСС в покое и при нагрузке, улучшения диастолического наполнения левого желудочка, уменьшения потребности миокарда в кислороде. Уменьшает массу миокарда (на 9,7%) и индекс массы миокарда (на 5,1%).
- Антиаритмическое действие обусловлено подавлением автоматизма сердца (в т.ч. в патологическом очаге) и замедлением атриовентрикулярной проводимости.

Фармакокинетика

После приема внутрь **абсорбция** из ЖКТ быстрая.

Биодоступность составляет 12% у лиц с «быстрым» метаболизмом (эффект «первого прохождения» через печень) и является почти полной у лиц с «медленным». Связь с белками плазмы для D-небиволола — 98,1%, для L-небиволола — 97,9%.

Метаболизируется путем алициклического и ароматического гидроксирования и частично-го N-деаликилирования; образующиеся гидрокси- и аминопроизводные конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся в виде O- и N-глюкуронидов. $T_{1/2}$ гидроксиметаболитов для людей с «быстрым» метаболизмом составляет в среднем 24 ч, у лиц с «медленным» метаболизмом — в 2 раза больше.

Выводится почками (40%), кишечником (60%). Проникает через гематоэнцефалический барьер, секретируется в грудное молоко.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца (в т.ч. стенокардия напряжения).

Способ применения и дозы

Внутри, в одно и то же время суток, во время или после приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости, по 5 мг/сут, при необходимости дозу увеличивают до 10 мг/сут.

Пациентам с хронической почечной недостаточностью и пациентам старше 65 лет начальная доза составляет 2,5 мг/сут.

Противопоказания

- Хроническая сердечная недостаточность (неконтролируемая лекарственными средствами).
- Кардиогенный шок.
- Синдром слабости синусового узла.
- Брадикардия (ЧСС менее 50/мин).
- Синоатриальная блокада.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Артериальная гипотензия.
- Феохромоцитома.
- Бронхиальная астма.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов.
- Метаболический ацидоз.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Гиперчувствительность к небивололу.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- У больных, принимающих небиволол, необходимо проводить наблюдение за ЧСС и АД (в начале приема — ежедневно, затем 1 раз в 3—4 мес), содержанием глюкозы крови у больных диабетом (1 раз в 4—5 мес).
- Не допускать внезапного прекращения приема небиволола (при резком прекращении лечения возможно развитие синдрома «отмены»), по возможности лечение следует прекращать постепенно, сокращая дозу в течение 10 дней.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Может усилить проявления нарушений периферического артериального кровообращения.
- При сахарном диабете может маскировать гипогликемию.
- При гиперфункции щитовидной железы нивелирует тахикардию.
- Возможно усиление реакции на пыльцу и др. аллергены при склонности к аллергии.
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения β-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- Необходимо отменять не менее чем за 24 ч до проведения оперативного вмешательства. При этом следует избегать применения средств для наркоза, угнетающих сократимость миокарда (циклопропан, эфир диэтиловый и трихлорэтилен).

С осторожностью назначать:

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- в пожилом возрасте (старше 75 лет);
- при сахарном диабете;
- при псориазе;

- при гиперфункции щитовидной железы;
- при аллергических заболеваниях.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- сердечная недостаточность;
- атриовентрикулярная блокада;
- обострение «перемежающейся хромоты».

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту;
- диарея;
- запор;
- метеоризм.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- парестезии;
- ночные кошмары;
- депрессия.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм (в т.ч. при отсутствии ранее обструктивных заболеваний легких).

Передозировка

Симптомы: снижение АД, синусовая брадикардия, острая сердечная недостаточность, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля; в случае тяжелой гипотензии, брадикардии и сердечной недостаточности следует с интервалом в 2—5 мин вводить в/в β-адреностимуляторы до достижения желаемого эффекта.

При отсутствии β-адреностимуляторов следует ввести в/в 0,5—2 мг атропина сульфата. При отсутствии положительного эффекта целесообразно введение дофамина, добутамина или норэпинефрина. В качестве последующих мер возможно назначение 1—10 мг глюкагона, постановка трансвенозного интракардиального электростимулятора. При бронхоспазме следует ввести в/в стимуляторы β₂-адренорецепторов. При желудочковой экстрасистолы — лидокаин (препараты I A класса не применяются). При судорогах — в/в введение диазепамов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
ГКС	Снижение гипотензивного действия

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные средства	Повышение гипотензивного действия
Ингибиторы МАО	Значительное усиление гипотензивного действия
Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты)	Снижение концентрации в плазме
Инсулин	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Пероральные гипогликемические средства	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного эффекта
Лидокаин	Снижение клиренса и повышение концентрации в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения
Ксантины (кроме дифиллина)	Снижение клиренса и повышение концентрации в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения
ЛС, угнетающие депонирование катехоламинов (резерпин)	Повышение риска возникновения гипотензии и/или брадикардии
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Недеполяризующие миорелаксанты	Удлинение действия
Нифедипин	Значительное снижение АД
Норэпинефрин	Резкий подъем АД
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Метилдопа	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности

Группы и ЛС	Результат
Гуанфацин	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Резерпин	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Верапамил	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Дилтиазем	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Амиодарон	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Др. антиаритмические средства	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Циметидин	Увеличение концентрации надолола в плазме (тормозит метаболизм) препарата

Синонимы
Небилет (Германия)



Небилет®
(Nebilet®)
Берлин-Хеми (Германия)

Небиволол (Nebivolol)
Селективные β₁-адреноблокаторы

Форма выпуска
Табл. 5 мг

Механизм действия
Конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β₁-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов, моде-

лирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO). Уменьшает активность ренин-ангиотензивной системы (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови). В первые дни лечения увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление (при длительном применении нормализуется или снижается). Гипотензивный эффект наступает через 2—5 дней, стабильное действие отмечается через 1—2 мес. Снижает потребность миокарда в кислороде (урежение ЧСС и снижение преднагрузки и постнагрузки). Подавляет патологический автоматизм сердца (в.ч. в патологическом очаге) и замедляет атриовентрикулярную проводимость.

Основные эффекты

- Гипотензивное действие.
- Антиангинальное действие.
- Антиаритмическое действие.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ быстрая, вне зависимости от приема пищи. **Биодоступность** — 12% (при «быстром» метаболизме) и почти полная (при «медленном»). Связь с белками плазмы крови для D-небиволола — 98,1%, для L-небиволола — 97,9%. **Метаболизируется** с образованием активных метаболитов путем ациклического и ароматического гидроксирования и частичного N-деалкилирования, образующиеся гидрокси- и аминоксиды конъюгируют с глюкуроновой кислотой и **выводятся** в виде O- и N-глюкуронов. $T_{1/2}$ гидрокси-метаболитов — 24 ч, энантиомеров небиволола — 10 ч (у лиц с «быстрым» метаболизмом), гидрокси-метаболитов — 48 ч, энантиомеров небиволола — 30—50 ч (у лиц с «медленным» метаболизмом). На 38% **выводится** почками, на 48% — кишечником.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, желательно в одно и то же время. Средняя суточная доза — 2,5—5 мг 1 р/сут. Эффект проявляется через 1—2 нед (реже — через 4 нед). Небилет можно применять в сочетании с др. средствами, снижающими кровяное давление. У больных с почечной недостаточностью, а также у пациентов старше 65 лет начальная доза 2,5 мг/сут, при необходимости суточную дозу можно увеличивать до 10 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Бронхиальная астма.
- Сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Артериальная гипотензия.

- Выраженная брадикардия.
- Кардиогенный шок.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Феохромоцитом.
- Стенокардия Принцметала.
- Депрессия.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся» хромота).
- Миастения, мышечная слабость.
- Детский возраст (до 18 лет).

Предостережения, контроль терапии

Лечение следует прекращать постепенно, сокращая дозу в течение 10 дней (при стенокардии — 1—2 нед).

Во время беременности и кормления грудью — только по строгим показаниям. Лечение необходимо прерывать за 48—72 ч до родов; в тех случаях, когда это невозможно, необходимо обеспечивать строгое наблюдение за новорожденными в течение 48—72 ч.

С осторожностью назначать:

- при почечной недостаточности;
- при лечении пациентов старше 65 лет (необходимо следить за функцией почек раз в 4—5 мес);
- при сахарном диабете (могут маскироваться признаки гипогликемии);
- при гиперфункции щитовидной железы;
- при аллергических заболеваниях;
- при псориазе.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- усталость;
- парестезии;
- депрессия;
- снижение внимания;
- сонливость;
- бессонница;
- «кошмарные» сновидения;
- галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- сухость во рту;
- понос;
- запор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- ортостатическая гипотензия;
- сердечная недостаточность;
- отеки;
- нарушения ритма сердца;
- синдром Рейно;
- атриовентрикулярная блокада;
- кардиалгия.

Аллергические реакции:

- фотодерматоз;
- гипергидроз.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм (в т.ч. при отсутствии обструктивных заболеваний легких в анамнезе);
- ринит.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, цианоз, синусовая брадикардия, АВ блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, потеря сознания, кома.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь; при тяжелой гипотензии, брадикардии и сердечной недостаточности — в/в β -адреностимуляторы (с интервалом 2—5 мин). При необходимости — дофамин, добутамин или норэпинефрин. Возможно назначение глюкагона и постановка трансвенозного интракардиального электростимулятора. При бронхоспазме — в/в стимуляторы β_2 -адренорецепторов. При желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты I А класса не применяются). При судорогах — в/в диазепам.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Блокаторы медленных кальциевых каналов (типа верапамила и дилтиазема)	Усиление блокады АВ проводимости
Анестезирующие ЛС	Кардиодепрессивный эффект и увеличение риска артериальной гипотензии
Гипотензивные ЛС, нитроглицерин	Возможна резкая артериальная гипотензия
Сердечные гликозиды	Суммация отрицательного хронотропного и дромотропного эффекта
Клонидин	Усиление синдрома отмены
Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты)	Снижение концентрации в плазме крови
Ингибиторы микросомального окисления (циметидин)	Повышение концентрации в плазме крови

Регистрационное удостоверение:

П № 011417/01-1999 от 04.10.1999

**Никардипин
(Nicardipine)**

Блокаторы кальциевых каналов II типа
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Драже 20 мг

Табл. 20 мг; 30 мг

Механизм действия

Связан с блокадой каналов в цитоплазматической мембране гладкомышечных клеток для входящих «медленных» токов ионов кальция и снижением его внутриклеточного содержания. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток, расширению сосудов, снижению ОПСС и системного АД, рефлекторной тахикардии.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное и антиангинальное действия.
- Обладает антиагрегантным действием (за счет снижения содержания Ca^{2+} в тромбоцитах).
- По сравнению с верапамилом практически не влияет на сократимость миокарда.
- При в/в введении усиливает коронарный кровоток, повышает сердечный выброс. При интракоронарном введении снижает продукцию лактата миокардом.
- Улучшает мозговой кровоток.
- Максимальная выраженность действия отмечается через 1—2 ч после перорального приема, продолжительность — до 8 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая — 90%, **биодоступность** — 35% (эффект «первого прохождения» через печень), связь с белками плазмы — 95%, время наступления C_{max} (30—60 нг/мл) при пероральном приеме — 1—2 ч. $\text{T}_{1/2}$ — 2—4 ч (быстрая фаза), 8,6 ч (медленная фаза).

Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками (60% — в виде метаболитов, 1% — в неизменном виде), с желчью (35% в виде метаболитов), через ГЭБ не проникает, проходит через плацентарный барьер.

Показания

- Профилактика приступов стенокардии (в т.ч. вариантной).
- Артериальная гипертензия.
- Состояния после нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (вне острого периода).

Способ применения и дозы

Внутрь.

При стенокардии напряжения рекомендуется начинать терапию с 20 мг 3 р/сут с постепенным увеличением дозы на 10 мг через 4—5 дней. Максимальная суточная доза — 120 мг.

При вазоспастической стенокардии эффективен в средней дозе 90 мг/сут. При артериальной гипертензии начальная доза — 20 мг 3 р/сут, с повышением дозы до 40 мг 3 р/сут (может назначаться 2 р/сут).

При ишемическом или геморрагическом инсульте — по 20 мг 3 р/сут.

У пожилых пациентов терапия начинается с половины обычной дозы.

Противопоказания

- Сосудистый и кардиогенный шок.
- Острый инфаркт миокарда (первая неделя).
- Хроническая сердечная недостаточность (II Б — III ст.).
- Изолированный стеноз устья аорты.
- Геморрагический инсульт.
- Повышение внутричерепного давления.
- Артериальная гипотензия.
- Тахикардия.
- Коллапс.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Гиперчувствительность к производным дигидропиридина.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует воздержаться от употребления алкоголя и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- При отмене лечения дозу следует уменьшать постепенно.

С осторожностью назначать:

- пациентам с глаукомой;
- при нарушениях функции печени, почек.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- артериальная гипотензия;
- периферические отеки;
- гиперемия лица;
- в отдельных случаях — загрудинные боли в течение первых 30 мин после приема никардипина.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- запор или диарея;
- абдоминальные боли;
- сухость во рту;
- при длительном приеме в высоких дозах возможно повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Другие эффекты:

- жажда.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, тахикардия, покраснение лица, головокружение.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиагреганты	Усиление антиагрегантного эффекта
Антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного эффекта
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Сердечные гликозиды	Повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
Хинидин	Увеличение риска возникновения аритмий
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Нердипин (Кипр), Пердипин (Япония)

Никотиновая кислота (Nicotinic acid)

Никотинаты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл. 50 мг; 100 мг

Р-р 0,1%. 1%

Механизм действия

Никотиновая кислота тесно связана с коферментами кодегидразы I и кодегидразы II (НАД и НАДФ), переносящими водород. Участвует в обмене веществ, тканевом дыхании, синтетических процессах. Восполняет дефицит витамина РР, является специфическим противопеллагрическим средством. Нормализует содержание липопротеинов крови (в больших дозах — 3—4 г/сут).

Основные эффекты

- Снижает содержание общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, уменьшает отношение холестерин/фосфолипиды, повышает содержание ЛПВП, обладающих антиатерогенным эффектом.

- Оказывает вазодилатирующее действие на уровне мелких сосудов (в т.ч. головного мозга), улучшает микроциркуляцию.
- Оказывает слабое антикоагулянтное действие (повышает фибринолитическую активность крови).
- Обладает дезинтоксикационными свойствами.

Показания

- Пеллагра (авитаминоз РР).
- Ишемические нарушения мозгового кровообращения.
- Облитерирующие заболевания сосудов конечностей (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно).
- Спазм сосудов почек.
- Осложнения сахарного диабета (диабетическая полинейропатия, микроангиопатия).
- Осложнения атеросклероза.
- Заболевания печени (острые и хронические гепатиты).
- Неврит лицевого нерва.
- Интоксикации различного генеза (в т.ч. профессиональные, медикаментозные, алкогольные).
- Гипоацидный гастрит.
- Энтероколит.
- Колит.
- Длительно незаживающие раны и трофические язвы.
- Гиперлипидемия II типа.

Способ применения и дозы

Внутрь, п/к, в/м, в/в.

Внутрь (после еды), для профилактики взрослым назначают 15—25 мг, детям — 5—20 мг/сут. При пеллагре взрослым — по 100 мг 2—4 р/сут в течение 15—20 дней, детям — 12,5—50 мг 2—3 р/сут. При атеросклерозе — по 2—3 г/сут. По др. показаниям: взрослым — 20—50 мг (до 100 мг), детям — 5—30 мг 2—3 р/сут.

П/к, в/м, в/в (медленно) — 10 мг (1% раствор по 1 мл) 1—2 р/сут в течение 10—15 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Артериальная гипертензия (тяжелые формы).
- Атеросклероз (для в/в введения).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения).
- Подагра.
- Гиперурикемия.
- Уратный нефролитиаз.
- Цирроз печени.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В процессе лечения необходимо контролировать функцию печени.

- Нецелесообразно использовать для коррекции дислипидемий у больных сахарным диабетом.
- Для предупреждения осложнений со стороны печени рекомендуется включать в диету продукты, богатые метионином (творог) или использовать метионин, липоевую кислоту и др. липотропные средства.

С осторожностью назначать:

- при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (вне стадии обострения);
- при комбинировании с гипотензивными средствами, антикоагулянтами и ацетилсалициловой кислотой.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- жировая дистрофия печени;
- повышение содержания в крови АСТ, ЛДГ, ЩФ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- ортостатическая гипотензия;
- коллапс;
- «приливы» крови к лицу.

Аллергические реакции:

- гиперемия кожи лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения.

Со стороны нервной системы:

- парестезии;
- головокружение.

Со стороны обмена веществ:

- гиперурикемия.

Со стороны эндокринной системы:

- снижение толерантности к глюкозе.

Другие эффекты:

- болезненность в местах п/к и в/м введения.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, головокружение, чувство прилива крови к голове.

Лечение: дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Неомицин	Снижение токсичности неомицина и предотвращение индуцируемого им уменьшения концентрации холестерина и ЛПВП

Синонимы

Кислота никотиновая (Молдова), Кислота никотиновая (Украина), Кислота никотиновая (Швейцария), Никотиновая кислота МС (Россия), Никотиновая кислота (Литва), Никотиновая кислота (Россия), Никверин (Россия)

Нимодипин (Nimodipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Р-р ∂ /инф. 10 мг

Табл., п.о., 30 мг

Механизм действия

Специфически связывается с расположенными на клеточных мембранах рецепторами, регулирующими функцию кальциевых каналов L-типа. Тормозит медленный ток ионов кальция в фазу деполяризации, уменьшает содержание кальция в клетках, расслабляет гладкомышечные клетки резистивных сосудов (артерий и артериол) и расширяет их. Преимущественно влияет на сосуды головного мозга.

Основные эффекты

- Предотвращает или устраняет спазм сосудов, вызываемый различными сосудосуживающими биологически активными веществами.
- Вызывает более выраженное увеличение перфузии в участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением (по сравнению с участками с нормальным кровоснабжением).
- Улучшает церебральное кровообращение при субарахноидальном кровоизлиянии.
- Стабилизирует функциональное состояние мозговых нейронов.
- Улучшает память и способность к концентрации внимания.
- Не оказывает существенного влияния на АД.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность — 8—12% (эффект «первого прохождения» через печень). $TC_{\max}$ — 0,5—1 ч, $C_{\max}$ составляет 31 нг/л. Связь с белками плазмы — 95—98%. $T_{1/2}$ составляет 8—9 ч. Биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выводится с фекалиями в виде метаболитов (более 99%) и в неизмененном виде с мочой (менее 1%). Проникает через плаценту и в грудное молоко. После приема внутрь и в/в введения можно обнаружить в спинномозговой жидкости в концентрациях, которые составляют около 0,5% от концентраций, найденных в плазме. После в/в болюсного введения концентрация в плазме снижается двухфазно, с периодами полураспада 5—10 мин и около 60 мин. Объем распределения при в/в введении составляет 0,9—1,6 л/кг. Общий (системный) клиренс составляет 0,6—1,9 л/кг/ч. $T_{1/2}$ — 1,1—1,7 ч (доминантный); 5—10 ч (предельный).

Показания

- Профилактика и лечение ишемических нарушений мозгового кровообращения.
- Субарахноидальное кровоизлияние (в т.ч. после оперативного лечения по поводу субарахноидального кровоизлияния).
- Остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения.

Способ применения и дозы

Профилактика и лечение ишемических неврологических нарушений при церебральном вазоспазме вследствие субарахноидального кровоизлияния: в первые сутки капельно 1 мг в течение 2 ч со скоростью 15 мкг/кг/ч (на 0,9% растворе NaCl), затем при хорошей переносимости — 2 мг в течение 3 ч со скоростью 30 мкг/кг/ч. Инфузии повторяют 1 р/сут в течение 5—7 сут. После 5—14-дневного курса парентерального лечения рекомендуется в течение 10 дней пероральный прием (по 60 мг 4 р/сут).

Если во время лечебного или профилактического применения источник кровоизлияния подвергается хирургическому вмешательству, лечение в/в инфузионным введением раствора нимодипина следует продолжить после операции в течение не менее 5 сут.

Профилактику спазма мозговых артерий после субарахноидального кровоизлияния следует начинать не позднее чем через 4 сут после кровоизлияния и продолжать в течение 10—14 сут после кровоизлияния. При уже имеющихся ишемических неврологических расстройствах после субарахноидального кровоизлияния, обусловленных спазмом кровеносных сосудов, лечение следует начинать как можно раньше и продолжать в течение не менее 5 и не более 14 сут. У пожилых больных, у пациентов с массой тела ниже 70 кг и/или лабильным АД рекомендуется начинать инфузию с половины обычной начальной дозы.

После окончания инфузионной терапии рекомендуется прием внутрь в течение 7 последующих сут (6 р/сут по 60 мг, с интервалом в 4 ч).

Внутрь табл. следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. Интервалы между приемами должны составлять не менее 4 ч. При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования.

Субарахноидальное кровоизлияние после разрыва аневризмы. Рекомендуемая доза — 60 мг 6 р/сут в течение 7 сут (после 5—14 сут инфузионной терапии раствором нимодипина).

Цереброваскулярная недостаточность у пациентов пожилого возраста. Рекомендуемая доза — 30 мг 3 р/сут.

У больных с тяжелыми нарушениями функции печени может потребоваться снижение дозы или отмена лечения.

Противопоказания

- Генерализованный отек тканей головного мозга, значительное повышение внутричерепного давления.
- Гиперчувствительность к нимодипину.
- Выраженные нарушения функции печени (для приема внутрь).
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- При нарушении функции печени, почек и пациентам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.
- Лечение не рекомендуется прерывать при проведении анестезии, хирургических вмешательств и ангиографии.
- Растворы чувствительны к свету, рекомендуется защищать инфузионные системы светонепроницаемыми обкладками. При рассеянном дневном свете или искусственном освещении инфузионный раствор можно использовать в течение 10 ч без защитных мероприятий (т.е. без стеклянных шприцев и соединительных трубок темного цвета). Для парентерального введения необходимо пользоваться только системами с полиэтиленовыми трубками, т.к. препарат абсорбируется поливинилхлоридом.

С осторожностью назначать:

- при выраженных нарушениях выделительной функции почек (КК менее 20 мл/мин);
- при артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- при заболеваниях печени;
- при алкоголизме;
- при эпилепсии;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- периферические отеки;
- гиперемия лица.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диспептические симптомы;
- транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- расстройства сна;
- повышенная психомоторная активность;
- агрессивность;

- гиперкинезы;
- депрессия.

Со стороны дыхательной системы:

- одышка (редко).

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- анемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- повышение потоотделения.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь (редко);
- зуд.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия или брадикардия, тошнота, диарея.

Лечение: отмена нимодипина, промывание желудка и прием активированного угля (при передозировке пероральных форм). В/в введение допамина или норадреналина, симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
α-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Аминогликозиды	Увеличение риска развития нарушения функции почек
β-адреноблокаторы (особенно в/в)	Усиление гипотензивного действия
Вальпроевая кислота	Повышение вероятности развития побочных эффектов
Гипокалиемические средства	Усиление аритмогенного действия
Др. блокаторы кальциевых каналов	Увеличение риска гипотензии, усиление отрицательного инотропного действия, декомпенсация сердечной недостаточности
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного эффекта
Карбамазепин	Снижает биодоступность нимодипина
Нортриптилин	Незначительное повышение концентрации нимодипина в плазме
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Прокаинамид	Усиление отрицательного инотропного эффекта и повышение риска значительного удлинения интервала QT
Фенитоин	Значительно снижает биодоступность
Карбамазепин	Значительно снижает биодоступность
Фенобарбитал	Значительно снижает биодоступность

Группы и ЛС	Результат
Фуросемид	Увеличение риска развития нарушения функции почек
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития побочных эффектов
Симпатолитические средства	Усиление гипотензивного эффекта
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного эффекта
Соли лития	Повышение риска развития побочных эффектов
Теofilлин	Повышение риска развития побочных эффектов
Флуоксетин	Повышение концентрации нимодипина в плазме крови (на 50%)
Хинидин	Повышение риска развития побочных эффектов
Цефалоспорины	Увеличение риска развития нарушения функции почек
Циклоспорин	Повышение риска развития побочных эффектов
Циметидин	Повышение концентрации нимодипина в плазме
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Бреинал (Испания), Дилцерен (Словения), Немотан (Кипр), Нимотоп (Германия)

Нитрендипин (Nitrendipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Табл. 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Специфически связывается с мембранными рецепторами, регулирующими функцию потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, уменьшает поступление ионов кальция в клетку в период деполяризации мембраны. Преимущественно влияет на клетки гладкой мускулатуры сосудов (коронарных меньше, чем других).

Основные эффекты

■ Обладает высокоселективным длительным сосудорасширяющим действием. Вызывает системную вазодилатацию, уменьшение ОПСС и как следствие — артериальную гипотензию. Понижает АД пропорционально дозе, не вызывает ортостатической гипотензии и развития толерантности.

- Расширяет сосуды почек, повышает содержание в крови предсердного натрийуретического пептида, увеличивает выведение натрия и воды.
- Не активирует симпатoadреналовую и ренин-альдостероновую системы. Однако в начале терапии может наблюдаться кратковременная рефлекторная тахикардия.
- Не влияет на синусовый и атриовентрикулярный узлы.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность — 60—70%, связь с белками плазмы — 98%. TC_{max} в плазме — 1—2 ч, C_{max} — 9—42 нг/мл.

Метаболизируется в печени путем окисления. Имеет эффект «первого прохождения» через печень.

Выводится с мочой (30%) в виде 4 полярных метаболитов. $T_{1/2}$ — 8—24 ч. Общий клиренс — 1,3 л/мин.

У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени увеличивается $T_{1/2}$ (требуется уменьшение суточной дозы).

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Профилактика приступов стенокардии.
- Синдром Рейно (симптоматическая терапия).
- Диабетическая нефропатия (при наличии противопоказаний или непереносимости ингибиторов АПФ).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 10 мг 2 р/сут или 20 мг 1 р/сут. Далее, в зависимости от эффекта, дозу повышают до 40 мг (2 р/сут) или снижают до 10 мг (1 р/сут).

У пожилых больных рекомендуется начинать подбор с половины начальной дозы. При печеночной недостаточности дозу уменьшают. Почечная недостаточность не требует коррекции дозы.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Коллапс.
- Кардиогенный шок.
- Тахикардия.
- Стеноз устья аорты.
- Синдром слабости синусового узла.
- Выраженная сердечная недостаточность.
- Острый инфаркт миокарда (первая неделя).
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует воздержаться от употребления этанола и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требую-

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ющими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- при хронических заболеваниях печени.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- артериальная гипотензия;
- гиперемия лица;
- ощущение жара;
- отеки.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- парестезии;
- чувство усталости;
- сонливость;
- тремор;
- боли в конечностях.

Со стороны органа зрения:

- нарушения зрения.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- запор;
- диарея;
- симптомы холестаза (редко).

Со стороны системы крови:

- анемия;
- тромбоцитопения.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии.

Передозировка

Симптомы: головная боль, гиперемия кожи лица, артериальная гипотензия, тахикардия.

Лечение: проводят промывание желудка, назначают активированный уголь. Показана симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов	Усиление гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Дигоксин	Повышение концентрации в плазме с развитием токсических эффектов
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного действия

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. рифампицин)	Снижение гипотензивного действия
Нитраты	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Метопролол	Понижение плазменного клиренса
Препараты кальция	Снижение гипотензивного и антиангинального эффектов
Атенолол	Понижение плазменного клиренса
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития побочных эффектов
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия
Ранитидин	Понижение плазменного клиренса
Циметидин	Усиление гипотензивного действия
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Байпресс (Турция), Люсопресс (Италия), Нитрендипин (Испания), Нитрендипин (Польша), Нитрепин (Югославия), Оксидипин (Россия), Унипрес (Словения)

**Нитроглицерин
(Nitroglycerin)**

Нитраты

Форма выпуска

Капли подязычн. 1%

Капс. 0,5 мг; 1,5 мг

Конц. д/инф. 5 мг; 25 мг

Пленки для наклеивания на десну 1 мг; 2 мг

Р-р д/инф. 1 мг/мл

Табл. 0,5 мг; 2,6 мг; 2,9 мг; 5,2 мг; 6,4 мг; 6,5 мг; 8 мг

Терапевтическая система трансдермальная

18,7 мг; 37,4 мг; 74,9 мг

Механизм действия

Нитраты способны высвобождать из своей молекулы активное вещество — оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором, который активирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ, что в конечном счете приводит к расслаблению гладкомышечных клеток. Артериолы и прекапиллярные сфинктеры рас-

слабляются в меньшей степени, чем крупные артерии и вены.

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное действие. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения преднагрузки (расширение сосудов венозного русла) и постнагрузки (уменьшение ОПСС).
- Способствует перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные субэндокардиальные зоны миокарда.
- При сердечной недостаточности терапевтический эффект связан с уменьшением в основном преднагрузки.
- Снижает давление в малом круге кровообращения.
- Вызывает расширение гладких мышц бронхов, желчных путей, пищевода, желудка, кишечника, мочевого тракта.
- При использовании сублингвальных и трансбуккальных форм приступ стенокардии купируется через 1,5 мин, гемодинамический и антиишемический эффекты сохраняются до 30 мин и 5 ч соответственно. После приема малых доз (2,5 мг) гемодинамический эффект продолжается до 1/2 ч, пролонгированных — до 5—6 ч. Нанесение мази обеспечивает развитие антиангинального действия через 15—60 минут и длительность его 3—4 ч. Эффект трансдермальных форм наступает через 1/2—3 ч и сохраняется до 8—10 ч.

Фармакокинетика

Быстро и полно **абсорбируется** с поверхности слизистых оболочек и через кожу. Подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. При сублингвальном применении этот эффект отсутствует, и терапевтическая концентрация в плазме крови достигается в течение нескольких минут. Связь с белками плазмы крови составляет 60%. $T_{1/2}$ после приема внутрь — 4 ч, при сублингвальном применении — 20 мин, после в/в введения — 1—4 мин. **Метаболизируется** в печени при участии нитратредуктазы. Из метаболитов активностью обладают динитропроизводные, именно они определяют терапевтическое действие нитроглицерина при приеме внутрь. **Выводится** преимущественно почками.

Показания

Для сублингвального и буккального применения:

- Купирование и профилактика приступов стенокардии.
- Острый инфаркт миокарда и острая левожелудочковая недостаточность (как средство скорой помощи на догоспитальном этапе).

Для приема внутрь:

- Купирование и профилактика приступов стенокардии.
- Инфаркт миокарда (в период восстановительного лечения).

Для в/в введения:

- Острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью).
- Нестабильная стенокардия.
- Отек легких.

Для накожного применения:

- Профилактика приступов стенокардии.

Способ применения и дозы

Сублингвально: таблетки — 0,15—0,5 мг на прием, при необходимости повторно через 5 мин; аэрозоль — 1—2 дозы под язык (для купирования приступа стенокардии), при необходимости можно повторить не более 3 доз в течение 15 мин.

Внутрь: таблетки и капсулы — разовая доза 5—15 мг. Из-за плохой биодоступности разовая доза может возрастать до 19,5 мг. Таблетки и капсулы принимают не разжевывая и не разламывая, 2—4 р/сут до еды, желательно за 30 мин до физической нагрузки.

Буккально: таблетку или пластинку помещают на слизистую оболочку полости рта за щекой и держат до полного рассасывания. Доза — по 2 мг 3 р/сут.

Трансдермально: наклеивают каждый раз на новый участок кожи и оставляют на 12—14 ч, после чего его удаляют, чтобы обеспечить перерыв на 10—12 ч для предупреждения развития толерантности.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к нитроглицерину.
- Кардиогенный шок.
- Коллапс.
- Артериальная гипотензия (АД систолическое ниже 100 мм рт. ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.).
- Острый инфаркт миокарда, сопровождающийся выраженной артериальной гипотензией.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Констриктивный перикардит.
- Тампонада сердца.
- Токсический отек легких.
- Повышение внутричерепного давления.
- Глаукома, закрытоугольная форма с повышенным внутриглазным давлением.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя.
- На фоне приема нитроглицерина возможно значительное снижение АД и появление головокружения при резком переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя, при употреблении этанола, выполнении физических упражнений и жаркой погоде, а также усиление стенокардии при резком снижении АД, ишемия вплоть до инфаркта миокарда и внезапной смерти (парадоксальные нитратные реакции).

- Нитроглицерин может уменьшать скорость психомоторных реакций, что следует учитывать при вождении транспортных средств или занятиями другими видами деятельности, требующими повышенного внимания.
- Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены.
- При длительном применении может развиться толерантность. Во избежание этого следует соблюдать перерыв 10—12 ч в их применении в течение каждого 24-часового цикла.
- При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности следует применять только при условии тщательного наблюдения за больным.
- При гипертрофической кардиомиопатии может вызвать учащение приступов стенокардии и сделать их более тяжелыми.
- Если при применении накожных форм нитроглицерина возникает приступ стенокардии, его следует купировать приемом нитроглицерина под язык.

С осторожностью назначать:

- при аортальном и митральном стенозе;
- у больных с гиповолемией и пониженным систолическим АД;
- у пациентов с выраженным церебральным атеросклерозом, нарушениями мозгового кровообращения;
- при тяжелой анемии;
- у пожилых пациентов;
- при нарушенной функции почек и печени;
- в период беременности и кормления грудью назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода и грудного ребенка.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- головокружение;
- головная боль;
- тахикардия;
- гиперемия кожи;
- жар;
- артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота.

Со стороны нервной системы:

- беспокойство (редко);
- психотические реакции (редко).

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд.

Местные реакции (при применении кожных и трансдермальных форм):

- зуд;
- жжение;
- аллергический контактный дерматит.

Со стороны системы крови:

- метгемоглобинемия.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, рефлекторная тахикардия, головная боль; может развиться астенция, головокружение, повышенная сонливость, чувство жара, тошнота, рвота; симптомы повышения внутричерепного давления (вплоть до развития судорог), метгемоглобинемия (цианоз и тахипноэ).

Лечение: при в/в введении — прекращают дальнейшее введение, при трансдермальном — удаляют остатки мази или пластырь, при приеме внутрь — промывают желудок. Следует опустить головной конец кровати и приподнять ноги больного. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15—20 мин после прекращения введения нитроглицерина, затем можно продолжить введение после повторного подбора скорости инфузии. Для коррекции АД возможно применение фенилэфрина и др. вазоконстрикторов. Проводят оксигенотерапию. При метгемоглобинемии в зависимости от степени тяжести назначается аскорбиновая кислота 1 г внутрь или в форме натриевой соли в/в; в/в метиленовый синий 0,1—0,15 мл/кг 1% раствора (до 50 мл); оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Антагонисты кальция	Усиление гипотензивного действия
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия
Гепарин	Снижение эффективности гепарина
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Дигидроэрготамин	Повышение биодоступности дигидроэрготамина
Ингибиторы АПФ	Усиление гипотензивного действия. Повышение антиангинального эффекта
Ингибиторы MAO	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Усиление гипотензивного действия
Салицилаты	Повышение антиангинального эффекта
Прокаинамид	Усиление гипотензивного действия
Хинидин	Усиление гипотензивного действия

Группы и ЛС	Результат
Новокаиномид	Усиление гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия
Этанол	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Депонит (Германия), Минитран (Германия), Нирмин (Югославия), Нитро (Финляндия), Нитро Мак ретард (Германия), Нитро Польш Инфуз (Германия), Нитроглицерин (Россия), Нитроглицерин (Украина), Нитрогранулонг (Россия), Нитрокардин (Россия), Нитролингвал (Россия), Нитронг форте (Словения), Нитроперкутен ТТС (Россия), Нитро-тайм (США), Перлинганит (Германия), Сустак-мите (Словения), Сустак-форте (Словения), Сустонит (Польша), Тринитролонг (Россия)

	Нитрокор спрей Фармстандарт Октябрь (Россия)
Нитроглицерин (Nitroglycerin)	
Нитраты	

Форма выпуска

Дозированный спрей для сублингвального применения

Показания

- Купирование приступов стенокардии, кратковременная профилактика.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Шок.
- Сосудистый коллапс.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью назначать (сопоставляя риск и пользу):

- при одновременном приеме силденафила;
- при черепно-мозговой гипертензии;
- при тампонаде сердца;
- при неконтролируемой гиповолемии;
- при остром инфаркте миокарда с гипотензией;
- при артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.);
- при кровоизлиянии в мозг или недавно перенесенной травме головы;
- при закрытоугольной форме глаукомы с высоким внутриглазным давлением;
- при гипертрофической кардиомиопатии (возможно обострение стенокардии);
- при токсическом отеке легких.

Только по жизненным показаниям:

- при беременности;
- при кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Сублингвально, на фоне задержки дыхания, в положении сидя. Перед употреблением упаковку не встряхивать, держать при распылении вертикально, прямо перед собой. Нажатием на дозирующий насос нанести одну дозу спрея на или под язык. После каждого распыления рот закрывать, сразу не глотать.

Для предупреждения развития приступа вводится 1 доза (0,4 мг) за 5—7 мин перед воздействием факторов, провоцирующих приступ стенокардии (физическая и психоэмоциональная нагрузки, выход на улицу в холодную ветреную погоду и др.).

Для купирования приступа стенокардии: 1—2 дозы (0,4—0,8 мг нитроглицерина) с промежутками не менее 30 сек. При необходимости — повторное введение, но не более 0,8 мг (2 дозы) в течение 15 мин.

Побочное действие

Со стороны ЦНС:

- нечеткость зрения;
- «нитратная» головная боль (особенно в начале курса лечения, при длительной терапии уменьшается);
- головокружение и чувство слабости;
- заторможенность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- рефлекторная тахикардия;
- гиперемия лица.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота.

Возможны аллергические реакции, гипотермия.

Передозировка

Симптомы: цианоз губ, ногтей или ладоней; сильное головокружение или обморок; ощущение сильного давления в голове; одышка; необычная усталость или слабость; слабое и учащенное сердцебиение; повышенная температура; судороги.

Лечение: немедленно уложить больного, приподнять ему ноги. Симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антигипертензивные ЛС, антидепрессанты, алкоголь, силденафил (Виагра — препарат для лечения нарушения функции эрекции)	Гипотензивное действие может быть чрезмерным
Гепарин	Снижение антикоагулянтного эффекта гепарина

Регистрационное удостоверение:

ППР

Нифедипин (Nifedipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Табл. 10 мг

Особенность химической структуры

Производное 1,4-дигидропиридина.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы, тормозит транс-мембранное поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры артериальных сосудов и кардиомиоцитов.

Основные эффекты

- Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития феномена «обкрадывания», активизирует функционирование коллатералей.
- Расширяя периферические артерии, снижает ОПСС, тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления левого желудочка.
- Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и не обладает антиаритмической активностью.
- Усиливает почечный кровоток, вызывает умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие перекрывается рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы и увеличением ЧСС в ответ на периферическую вазодилатацию.
- Время наступления эффекта: 20 мин — при пероральном приеме, 5 мин — при сублингвальной приеме содержимого капсул; длительность эффекта: 4—6 ч — для таблеток и капсул, 12—24 ч — для пролонгированных форм.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая (более 98%). **Биодоступность** — 40—60%. Прием пищи повышает биодоступность. Обладает эффектом «первого прохождения» через печень.

При приеме внутрь TC_{max} 30 мин, $T_{1/2}$ — 2—4 ч (для табл. по 10 мг и капсул), 3,8—16,9 ч (для ретард таблеток). У пациентов с печеночной недостаточностью снижается общий клиренс и увеличивается $T_{1/2}$. При в/в введении $T_{1/2}$ составляет 3,6 ч, объем распределения — 3,9 л/кг, плазменный Cl — 0,9 л/мин, постоянная концентрация — 17 нг/мл. Связь с белками плазмы — 90%.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Полностью **метаболизируется** в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выводится в виде неактивных метаболитов в основном почками (80%) и с желчью (20%).

Кумулятивный эффект отсутствует.

Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на фармакокинетику. Плазмаферез может усиливать элиминацию.

Показания

- Стенокардия (в т.ч. вазоспастическая). Для профилактики (в основном) и купирования приступов.
- Артериальная гипертензия (в основном для купирования гипертонического криза).
- Болезнь и синдром Рейно.
- Легочная гипертензия.
- Купирование острого коронареспазма.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после приема пищи, запивая небольшим количеством воды, по 10 мг 3—4 р/сут. При необходимости (особенно в случаях вариантной стенокардии, тяжелой артериальной гипертензии) возможно увеличение дозы препарата до 20 мг 4—6 р/сут на короткое время. Максимальная суточная доза — 120 мг/сут. У пожилых больных или больных, получающих комбинированную (антиангинальную или гипотензивную) терапию, обычно назначаются меньшие дозы. При нарушении функции печени, у пациентов с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения доза должна быть уменьшена.

Для купирования гипертонического криза и приступа стенокардии — 10—20 мг **сублингвально** или внутрь однократно, при необходимости через 10 мин — повторно в виде капсул ретард 20—40 мг 2 р/сут или в виде таблеток ультраретард 40—80 мг 1 р/сут.

В/в капельно, для купирования гипертонического криза или приступа стенокардии: по 5 мг в течение 4—8 ч.

Внутрикoronарно: при остром спазме коронарных сосудов — 0,1—0,2 мг вводят болюсом. Пациентам с тяжелыми стенозами основного ствола коронарной артерии терапию следует начинать с дозы 0,05—0,1 мг, соблюдая крайнюю осторожность. Не следует допускать превышения суммарной дозы в 1,2 мг в течение 3 ч. Продолжительность действия составляет 5—15 мин. Внутрикoronарное введение осуществляется во время инвазивных мероприятий через коронарный катетер, находящийся непосредственно в коронарной артерии. Введение необходимо производить равномерно, медленно, в течение 90—120 сек. При наличии обтурации 2 сосудов нельзя делать инъекцию в третий, открытый, сосуд, т.к. обычно небольшое отрицательное инотропное действие в данном случае может вызвать серьезные осложнения.

Противопоказания

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).
- Коллапс.
- Кардиогенный шок.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Тяжелый аортальный стеноз.
- Гиперчувствительность к нифедипину.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В начале лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничений зависит от индивидуальной переносимости нифедипина.
 - Во время лечения воздерживаться от потребления этанола.
 - Одновременное назначение β -адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях — усугубление явлений сердечной недостаточности. Не рекомендуется одновременно проводить в/в терапию блокаторами β -адренорецепторов и внутрикоронарное введение нифедипина.
 - При появлении на фоне лечения болей за грудиной нифедипин следует отменить. Отменять надо постепенно, поскольку возможно развитие синдрома отмены.
 - У пациентов пожилого возраста более вероятно уменьшение церебрального кровотока из-за резкой периферической вазодилатации.
 - У больных с нарушенной функцией печени/почек избегать назначения нифедипина в высоких дозах.
 - В инфузионном растворе нифедипина в качестве растворителя используют этанол, что необходимо учитывать при сочетании с препаратами, с ним несовместимыми.
 - При внутрикоронарном введении при наличии стеноза двух сосудов нельзя вводить нифедипин в третий, открытый, сосуд из-за опасности выраженного отрицательного инотропного действия.
 - Недопустимо внутрикоронарное введение нифедипина одновременно с др. препаратами.
- С осторожностью назначать** (под обязательным контролем):
- при остром инфаркте миокарда;
 - при тяжелых нарушениях мозгового кровообращения;
 - при сахарном диабете;
 - при нарушениях функции печени и/или почек;
 - при злокачественной артериальной гипертензии;
 - при гиповолемии;
 - пациентам, находящимся на гемодиализе.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- аритмии;
- периферические отеки (лодыжек, стоп, голей);
- проявления чрезмерной вазодилатации (бессимптомное снижение АД, «приливы» крови к коже лица, гиперемия кожи лица, чувство жара);
- синкопе;
- сердечная недостаточность (чаще усугубление уже имевшейся);
- редко — чрезмерно выраженное снижение АД, у некоторых пациентов (особенно с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий) в начале лечения или при увеличении дозы возможно появление приступов стенокардии вплоть до развития инфаркта миокарда (требует отмены препарата).

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- повышенная утомляемость;
- общая слабость;
- сонливость;
- парестезия конечностей;
- тремор.

Со стороны органа зрения:

- нарушения зрения.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- повышение аппетита;
- диспепсия (тошнота, диарея или запор);
- редко — гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность);
- при длительном приеме — нарушения функции печени (внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных трансаминаз).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- редко — артрит (болезненность и отечность суставов);
- миалгия.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения.

Со стороны системы гемостаза:

- тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны мочевыделительной системы:

- увеличение суточного диуреза;
- ухудшение функции почек (у больных с почечной недостаточностью).

Аллергические реакции:

- редко — кожный зуд;
- крапивница;
- экзантема;
- аутоиммунный гепатит;
- местные реакции: жжение в месте в/в введения.

Со стороны эндокринной системы:

- галакторея;
- гинекомастия (у пожилых больных, полностью исчезающая после отмены).

Со стороны обмена веществ:

- гипергликемия;
- увеличение массы тела.

Передозировка

Симптомы: головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение АД, брадикардия, брадиаритмия.

Лечение: проводят промывание желудка, назначают активированный уголь. Антидотом являются препараты кальция (кальция хлорид или глюконат). При выраженном снижении АД — в/в введение допамина или добутамина. При нарушениях проводимости — атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма. При развитии сердечной недостаточности — в/в введение строфантина. Катехоламины следует применять только при недостаточности кровообращения, угрожающей жизни (в связи с их пониженной эффективностью требуется высокая дозировка, вследствие чего возрастает опасность усиления склонности к аритмии, обусловленной интоксикацией). Рекомендуется контроль за содержанием в крови глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и электролитов (K^+ , Ca^{2+}). Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Дигоксин	Повышение концентрации в плазме
Диуретики	Усиление гипотензивного эффекта
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного действия
Индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. рифампицин)	Снижение гипотензивного и антиангинального эффектов
Непрямые антикоагулянты (производные кумарина и индандиона)	Повышение концентрации в плазме
Нитраты	Усиление гипотензивного и антиангинального эффектов
НПВС	Снижение гипотензивного действия, повышение концентрации в плазме
Препараты лития	Повышение риска развития побочных эффектов

Группы и ЛС	Результат
Препараты кальция	Снижение эффектов нифедипина
Ранитидин	Повышение уровня в плазме крови
Фентанил	Усиление гипотензивного действия
Алкоголь	Усиление гипотензивного действия
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
Винкристин	Уменьшение побочных эффектов винкристина
Теofilлина	Повышение концентрации в плазме
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия
Хинидин	Снижение концентрации в плазме
Дилтиазем	Снижение скорости метаболизма нифедипина
Цефиксим	Повышение биодоступности цефиксима
Сок грейпфрута	Повышение биодоступности
Циметидин	Усиление гипотензивного действия
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Адалат (Германия), Анифед (Италия), Апо-Нифед (Канада), Веро-нифедипин (Россия), Гипернал (Германия), Депин-Е (Индия), Зенуссин (Швейцария), Кальцигارد (Индия), Кордафен (Польша), Кордафлекс (Венгрия), Кордипин (Словения), Коринфар (Германия), Миокард (Иордания), Нефилат (Германия), Нефилат (Индия), Нефилат (Кипр), Нефилат (Франция), Никардия (Индия), Нифебене (Австрия), Нифегексал (Германия), Нифедекс (Латвия), Нифедикап (Россия), Нифедикор (Италия), Нифедипат (Россия), Нифедипин (Беларусь), Нифедипин (Болгария), Нифедипин (Великобритания), Нифедипин (Германия), Нифедипин (Индия), Нифедипин (Иран), Нифедипин (Испания), Нифедипин (Китай), Нифедипин (Македония), Нифедипин (Польша), Нифедипин (Россия), Нифедипин (Хорватия), Нифедипин (Швейцария), Нифекард (Иордания), Нифекард (Словения), Нифелат (Германия), Нифелат (Югославия), Нифесан (Чехия), Нификард (Индия), Осмо-адалат (Германия), Рониан (Япония), Санфидипин (Словакия), Спониф (Беларусь), Фенамон (Кипр), Фенигидин (Беларусь), Фенигидин (Россия), Фенигидин (Украина), Флехор-Н (Греция), Экодипин (Швейцария)



Нифекард ХЛ (Nifecard XL)

ЛЕК фарм. компания д.д. (Словения)

Нифедипин (Nifedipin)
Блокатор кальциевых каналов
(дигидропиридин)

Форма выпуска

Табл. контролируемого высвобождения 30 мг;
60 мг

Механизм действия

Нифедипин — производное дигидропиридина, блокирует медленные кальциевые каналы. Ингибирует транспорт ионов кальция через мембраны клеток миокарда или клеток гладкой мускулатуры сосудов, не оказывая влияния на плазменные концентрации кальция.

Основные эффекты

- Дилатация артерий и артериол, уменьшение периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, уменьшение АД.
- Дилатация основных коронарных артерий и артериол как в нормальных, так и в ишемизированных участках сердечной мышцы; улучшение снабжения миокарда кислородом при уменьшении потребности в кислороде; предотвращение спазма коронарных артерий.

Фармакокинетика

Быстро и почти полностью **всасывается** после перорального приема. Характеризуется высоким уровнем **связывания** с белками плазмы. Замедленное высвобождения нифедипина обеспечивает постепенный контролируемый рост его плазменных концентраций, уровень которых выходит на плато примерно через 6 ч и поддерживается с незначительными колебаниями в течение 24 ч. $T_{1/2}$ составляет ~ 2 ч. **Выводится** в основном почками в виде неактивных метаболитов.

Показания

- Артериальная гипертония.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Стабильная стенокардия.
- Вазоспастическая стенокардия.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, таблетки Нифекарда ХЛ нельзя дробить или делить. Начальная доза составляет 30 мг/сут или 60 мг/сут однократно. Подбор дозы осуществляется постепенно, с интервалами в 7—14 дней. Отмена препарата должна происходить постепенно, путем уменьшения дозировки.

Противопоказания

- Артериальная гипотония.
- Тяжелый стеноз аортального клапана.
- Обструктивная кардиомиопатия.
- Гиперчувствительность к нифедипину.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- при застойной сердечной недостаточности;
- при нарушениях функции печени;
- при тяжелых формах ИБС (в случае увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии препарат необходимо отменить);
- назначение нифедипина беременным женщинам показано только в случае, если ожидаемый эффект от приема препарата превышает возможный риск для плода. Нифедипин проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости его назначения грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные эффекты

- Гипотензия.
- Тахикардия.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Периферические отеки.
- Гиперемия кожи.
- Головная боль.
- Загрудинная боль после приема препарата (отдельные случаи).
- Головокружение.

Передозировка

Вызывает периферическую вазодилатацию с выраженной и, возможно, пролонгированной системной гипотонией.

Лечение: удалить препарат из организма (следует учитывать, что вследствие высокой степени связывания с белками плазмы гемодиализ неэффективен). Необходим тщательный контроль за жизненными функциями, деятельностью сердца, легких и выделительной системы.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие антигипертензивные ЛС, β -адреноблокаторы и нитраты	Синергическое действие
Дигоксин	Увеличиваются плазменные концентрации нифедипина
Фентанил	Возможно возникновение тяжелой гипотонии (рекомендуется отмена нифедипина за 36 ч до анестезии)
Хинидин	Плазменные концентрации хинидина могут уменьшаться на 50%

Группы и ЛС	Результат
Теofilлин	Увеличение уровня теo- филлина в крови

Регистрационное удостоверение:
П № 001996/01-2000

Ницерголин (Nicergoline)

α -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг; 10 мг; 30 мг

Пор. лиоф. д/ин. ин. 4 мг

Особенность химической структуры

Синтетическое производное алкалоидов споры-
ньи, с присоединенным бромзамещенным остат-
ком никотиновой кислоты.

Механизм действия

Блокирует α -адренорецепторы (за счет эрголи-
нового кольца). Содержащийся остаток никоти-
новой кислоты оказывает прямое миотропное
спазмолитическое действие на мышечную обо-
лочку резистивных сосудов, повышает их про-
ницаемость для глюкозы, что наиболее ярко про-
является в отношении сосудов головного мозга и
конечностей.

Основные эффекты

- Оказывает вазодилатирующее (в т.ч. в отноше-
нии мозговых артерий) действие, увеличивает
артериальный кровоток и потребление кисло-
рода и глюкозы тканями мозга.
- Понижает сопротивление легочных сосудов.
- Улучшает микроциркуляцию.
- Увеличивает скорость кровотока в конеч-
ностях, особенно при нарушениях кровообра-
щения вследствие функциональных арте-
риопатий.
- У больных с артериальной гипертензией мо-
жет вызывать постепенное умеренное сниже-
ние давления.
- Уменьшает агрегацию тромбоцитов и улучша-
ет гемореологические показатели.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая. **Биодоступность** — около
60%. TC_{max} в плазме — 2—4 ч. Подвергается ме-
таболизму в печени с образованием неактивных
метаболитов. **Выводится** в основном кишечни-
ком.

Показания

- Атеросклероз мозговых артерий и связанное с
ним нарушение мозгового кровообращения.

- Тромбозы и эмболии сосудов головного мозга.
- Транзиторные нарушения мозгового кровооб-
ращения по ишемическому типу.
- Посттравматическая энцефалопатия.
- Психоорганический синдром.
- Облитерирующий эндартериит.
- Болезнь Рейно.
- Вертиго.
- Мигрень.
- Диабетическая ангиопатия.
- Дистрофические заболевания роговицы.
- Диабетическая ретинопатия.
- Ишемическая нейропатия зрительного нерва.
- Артериальная гипертензия (в составе комби-
нированной терапии).
- Гипертонический криз (парентеральное введе-
ние препарата в качестве вспомогательного
средства).

Способ применения и дозы

Внутрь, перед приемом пищи, по 5—10 мг
3 р/сут. Курс лечения — 2—3 мес и более.

В некоторых случаях терапию начинают с па-
рентерального введения препарата. **В/м** (пред-
варительно растворив в прилагаемом растворе
NaCl 0,9%) — по 2—4 мг 2 р/сут. **В/в** капельно —
по 4—8 мг на 100 мл 0,9% раствора NaCl или 5%
раствора глюкозы. Иногда применяют **внутриар-
териальное введение**: 4 мг разводят в 10 мл 0,9%
раствора NaCl и вводят в течение 2 мин.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Выраженный атеросклероз периферических
сосудов.
- Органические поражения сердца.
- Инфаркт миокарда.
- Стенокардия напряжения.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- После в/в введения для предотвращения орто-
статической гипотензии больному рекомендоу-
ется находиться в горизонтальном положении
в течение 10—15 мин.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- приступ стенокардии;
- артериальная гипотензия;
- ощущение жара;
- приливы к лицу;
- похолодание конечностей;
- боль в конечностях.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия (тошнота, рвота, диарея, абдоми-
нальные боли).

Со стороны нервной системы:

- нарушения сна;

- головная боль;
 - головокружение.
- Аллергические реакции:**
- кожный зуд;
 - высыпания на коже.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Идиосинкразия
Анксиолитики	Усиление гипотензивного действия
Антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Антипсихотические средства	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Нилогрин (Польша), Ницелин (Индия), Ницерголин (Германия), Ницерголин (Индия), Ницерголин (Россия), Ницерголин (Чешская Республика), Сермион (Италия), Эрготоп (Австрия)



**Нормодипин
(Normodipine)**

Гедеон Рихтер А.О. (Венгрия)

Амлодипин (Amlodipine)
Блокаторы кальциевых каналов

Форма выпуска и состав

Табл. № 30

1 табл. содержит: 5 или 10 мг амлодипина

Механизм действия

Активное вещество препарата амлодипин является антагонистом кальция III поколения из группы дигидропиридинов. Путем блокады медленных кальциевых каналов клеточной мембраны амлодипин тормозит поступление кальция в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов. В результате снижается тонус гладкой мускулатуры сосудов (артериол), уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД.

Амлодипин оказывает антиангинальный эффект вследствие расширения периферических артериол, уменьшения постнагрузки сердца. Поскольку амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии, уменьшается потребность миокарда в кислороде и питательных веществах. Важной особенностью действия амлодипина является то, что он расширяет коронарные сосуды (артерии и артериолы) как в нормальных, так и в ишемизированных участках, при этом исключается развитие синдрома обкрадывания.

Основные эффекты

- Гипотензивный и антиангинальный.
- Амлодипин применяется для лечения артериальной гипертонии и стенокардии, в т.ч. у пациентов, резистентных к терапии нитратами и/или β-адреноблокаторами, поскольку он снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, обеспечивает круглосуточный надежный контроль АД и ишемии миокарда при назначении 1 р/день, характеризуется высокими показателями клинической эффективности и фармакоэкономической целесообразности.
- Препарат является идеальным средством замены для пациентов, принимающих антагонисты кальция I—II поколения.

Фармакокинетика

После перорального приема амлодипин медленно и почти полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи не оказывает влияния на **биодоступность** препарата. Нормодипин хорошо проникает в органы и ткани организма, **выведение** препарата происходит медленно, что обеспечивает длительность действия более 24 ч при однократном приеме.

Показания

- Монотерапия артериальной гипертонии, при необходимости — в комбинации с тиазидными диуретиками, β-блокаторами или ингибиторами АПФ.
- Лечение стабильной стенокардии и вазоспастической стенокардии (Принцметала) в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, в т.ч. у больных, рефрактерных к лечению нитратами и/или β-блокаторами.

Способ применения и дозы

Как при артериальной гипертонии, так и при стенокардии обычная начальная доза Нормодипина составляет 5 мг 1 р/день. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до максимальной — 10 мг 1 р/день. Коррекция дозировки препарата при одновременном применении тиазидных диуретиков, β-блокаторов или ингибиторов АПФ не требуется.

Противопоказания

- Сверхчувствительность к производным дигидропиридина.
- Детский возраст (соответствующий клинический опыт отсутствует).

Предостережения, контроль терапии

- При сердечной недостаточности увеличение АУС и периода полувыведения соответствует исследуемой возрастной группе. Препарат одинаково хорошо переносится как пожилыми, так и молодыми больными. Больным пожилого возраста и больным с сердечной недостаточностью рекомендуются обычные дозы.

- У больных с нарушенной функцией печени период полувыведения амлодипина увеличивается. Рекомендации по дозировке препарата в этом случае не разработаны, поэтому у таких больных Нормодипин следует применять с осторожностью.
 - Нормодипин может применяться в обычных дозах для лечения больных с почечной недостаточностью, т.к. препарат метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Только 10% амлодипина выделяется с мочой в неизменном виде. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Препарат не проходит через диализные мембраны.
 - Исследования гемодинамики и контролируемые клинические испытания с физической нагрузкой у больных с сердечной недостаточностью II—IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца показали, что амлодипин не вызывает ухудшения их состояния по таким критериям, как толерантность к физической нагрузке, фракция выброса левого желудочка и клиническая симптоматика. В плацебо-контролируемых исследованиях (PRAISE) оценка состояния 1153 больных с хронической сердечной недостаточностью III—IV функционального класса по классификации NYHA, получающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показала, что амлодипин не увеличивает смертность пациентов (в отличие от других препаратов из группы антагонистов кальция). В этом же исследовании в группе больных с дилатационной (неишемической) кардиомиопатией было отмечено клинически и статистически значимое снижение смертности при приеме амлодипина.
 - У пациентов с артериальной гипертонией разовая (суточная) доза препарата достоверно снижает АД в течение 24 ч в положении лежа и стоя. Эффект наступает постепенно, поэтому резкого снижения АД опасаться не следует.
 - При стенокардии препарат улучшает переносимость физической нагрузки, уменьшает частоту приступов и потребность в нитроглицерине.
 - Нормодипин не оказывает негативного влияния на метаболизм, не изменяет липидный спектр плазмы крови; может применяться у больных, страдающих бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.
 - Безопасность применения препарата в периоды беременности и лактации не установлена, поэтому назначение Нормодипина допускается только при наличии абсолютных показаний после тщательного взвешивания соотношения пользы и риска.
 - Прием Нормодипина не сказывается на скорости реакции при вождении автотранспорта и выполнении работ, связанных с повышенным травматизмом.
- Побочные эффекты**
- Нормодипин хорошо переносится больными. Возможно возникновение головной боли, отеков голеней, усталости, сонливости, тошноты, болей в животе, покраснения лица, сердцебиения и головокружения.
 - При лечении Нормодипином не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных показателей.
- Регистрационное удостоверение:**
№ 0112274/01-2000 от 27.09.2000

О

Оксспренолол (Oxprenolol)

β -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 20 мг; 40 мг; 80 мг; 160 мг

Р-р ∂ /ин. 2 мг

Механизм действия

Блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Обладая внутренней симпатомиметической активностью, снижает ЧСС и сердечный выброс в меньшей степени, чем препараты без этого свойства.

Основные эффекты

- Обладает гипотензивным, антиангинальным и антиаритмическим действиями.
- Гипотензивный эффект связан с уменьшением сердечного выброса, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большее значение у больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС. Благодаря внутренней СМА, оказывает прямое дилатирующее воздействие на периферические сосуды.
- Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и снижения сократимости. Степень урежения ЧСС определяется состоянием симпатической системы в покое. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.
- Антиаритмический эффект определяется уменьшением автоматизма синусового узла замедлением атриовентрикулярного проведения. В целом, внутренняя СМА ограничивает использование окспренолола в качестве антиаритмического средства (ЧСС и сократимость миокарда в покое не меняется, β -блокирующая активность проявляется при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень катехоламинов; ЧСС при этом урежается).

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ — 90%.

Биодоступность — 25—60%, связь с белками плазмы — около 80%, объем распределения — 1,2 л/кг. Растворимость в жирах умеренная. **Проникает** через ГЭБ и плацентарный барьер (концентрация в крови плода — 40% от уровня в крови матери), секретируется с материнским молоком (концентрация в молоке — 30% от плазменной). Вероятность кумуляции в организме мала.

Обладает эффектом «первого прохождения» через печень. $T_{1/2}$ — 1,3—1,5 ч, **выводится** почками (95% в виде метаболитов) и с желчью. Концентрация в плазме может повышаться при тяжелой форме печеночной недостаточности, когда снижается скорость его метаболизма.

При хронической почечной недостаточности нарушается выведение метаболитов. Компенсированная почечная недостаточность не влияет на биодоступность.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Профилактика приступов стенокардии.
- Инфаркт миокарда (вторичная профилактика).
- Суправентрикулярная экстрасистолия.
- Гиперкинетический кардиальный синдром при анемии и тиреотоксикозе.

Способ применения и дозы

Дозу подбирают индивидуально. Суточная доза — 40—480 мг, частота приема — 1—2 р/сут.

Противопоказания

- Хроническая сердечная недостаточность II Б — III ст.
- Острая сердечная недостаточность.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Брадикардия (ЧСС менее 40/мин).
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., особенно при инфаркте миокарда).
- Бронхиальная астма.
- Оклюзионные заболевания периферических сосудов (осложненные гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое).
- Сахарный диабет с кетоацидозом.

- Метаболический ацидоз.
- Одновременный прием ингибиторов МАО.
- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- Мониторинг больных, принимающих окспренолол, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения — ежедневно, затем 1 раз в 3—4 мес), ЭКГ, содержанием глюкозы крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4—5 мес). Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50/мин.
- Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более (снижают дозу на 25% в течение 3—4 сут).
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. На время лечения исключить прием этанола.
- Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, нормета-нефрина и ванилилминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.
- У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4—5 мес).
- У курильщиков эффективность β-адреноблокаторов ниже.
- Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
- Больным с феохромоцитомой назначают только после приема α-адреноблокатора.
- При тиреотоксикозе окспренолол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.
- При назначении β-адреноблокаторов больным, получающим гипогликемические препараты, следует соблюдать осторожность, поскольку во время продолжительных перерывов в приеме пищи может развиваться гипогликемия. Причем такие ее симптомы, как тахикардия или тремор, будут маскироваться за счет действия препарата. Больных следует проинструктировать в отношении того, что основным симптомом гипогликемии во время лечения β-адреноблокаторами является повышенное потоотделение.
- Возможно усиление выраженности реакции гиперчувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.
- По меньшей мере за 48 ч перед хирургическим вмешательством необходимо прекратить прием препарата. Если больной принял препарат

перед операцией, ему следует подобрать наркотическое средство с минимальным отрицательным инотропным действием.

- Применение при беременности и лактации возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка.

С осторожностью назначать:

- больным с нарушениями функции печени, почек;
- при сахарном диабете (особенно при одновременном назначении инсулина или пероральных гипогликемических препаратов);
- при метаболическом ацидозе;
- при болезни Рейно;
- при облитерирующем эндартериите.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- развитие (усугубление) сердечной недостаточности;
- артериальная гипотензия;
- спазмы периферических конечностей;
- похолодание конечностей.

Со стороны нервной системы:

- повышенная утомляемость;
- слабость;
- головокружение;
- головная боль;
- нарушения сна.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.
- уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз, конъюнктивит).

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость слизистой оболочки полости рта;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- метеоризм;
- запор или диарея.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм.

Аллергические реакции:

- зуд;
- кожная сыпь.

Со стороны кожи и ее производных:

- усиление потоотделения;
- гиперемия кожи;
- экзантема;
- псориазоподобные кожные реакции;
- обострение симптомов псориаза.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, головокружение, атриовентрикулярная блокада, выраженное снижение АД, обморок, аритмия, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней,

судороги, затруднение дыхания, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств; симптоматическая терапия: при развившейся атриовентрикулярной блокаде — в/в введение 1—2 мг атропина, при неэффективности — стимуляторы β -адренорецепторов: 0,5 мг изопrenalина п/к (при необходимости — медленно в/в) или орципреналина, дальнейшие меры — 1—5—10 мг глюкагона, трансвенозный пейсмейкер; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяются); при артериальной гипотензии — больной должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких — в/в плазмозамещающие растворы, при неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина; при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при тяжелой бронхиальной обструкции — в/в β_2 -адреностимулятор (сальбутамол) или аминofilлин.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
Антиаритмические средства I (особенно хинидинового типа) или III класса	Выраженное удлинение интервала QT и тяжелые желудочковые нарушения ритма
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Гипотензивные средства др. групп	Повышение гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Значительное усиление гипотензивного действия
Индукторы микросомального окисления (рифампицин)	Снижение концентрации окспренолола в плазме
Инсулин и пероральные гипогликемические средства	Изменение эффективности, маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного действия
Лидокаин и ксантины (кроме дифиллина)	Снижение клиренса и повышение концентрации в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения

Группы и ЛС	Результат
ЛС, угнетающие депонирование катехоламинов (резерпин)	Повышение риска возникновения гипотензии и/или брадикардии
M-холиноблокаторы	Устранение реципрокного увеличения активности парасимпатической нервной системы, возникающей на фоне окспренолола
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Нифедипин	Значительное снижение АД
Норэпинефрин	Резкий подъем АД
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Дилтиазем	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Верапамил	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Амиодарон	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Резерпин	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Метилдопа	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Сульфасалазин	Увеличение концентрации в плазме (тормозит метаболизм) препарата
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление угнетения ЦНС

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Этанол	Усиление угнетения ЦНС
Седативные средства	Усиление угнетения ЦНС
Снотворные средства	Усиление угнетения ЦНС
Трициклические антидепрессанты	Усиление угнетения ЦНС
Фенитоин при в/в введении	Повышение выраженности кардиодепрессивного действия и вероятности снижения АД
Циметидин	Увеличение концентрации в плазме (тормозит метаболизм) препарата

Синонимы

Тразикор (Швейцария), Тразикор (Венгрия)



**Омелар Кардио
(Omelard Cardio)**
Оболенское (Россия)

Амлодипин (Amlodipine)
Антагонисты кальция

Форма выпуска

Табл. 5 мг; 10 мг

Основные эффекты

- Блокатор кальциевых каналов. Блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкоклеточные клетки миокарда и сосудов.
- Механизм гипотензивного действия обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.
- Антиангинальный эффект препарата обусловлен способностью расширять периферические артериолы, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (постнагрузки).
- Уменьшение нагрузки на сердце снижает потребность миокарда в кислороде. Расширение коронарных артерий и артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии).
- Не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови, обладает слабым натрийуретическим действием.
- У больных с артериальной гипертензией разовая суточная доза препарата обеспечивает гипотензивный эффект на протяжении 24 ч.
- При стенокардии препарат увеличивает переносимость физической нагрузки, уменьшает частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

Показания

- Артериальная гипертензия (в виде моно- и комбинированной терапии).
- Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия.

Способ применения и дозы

При артериальной гипертензии и стенокардии средняя начальная доза амлодипина составляет 5 мг 1 р/сут, которую при необходимости можно увеличивать до максимальной суточной дозы, составляющей 10 мг 1 р/сут.

У худых и пожилых больных, при нарушении функции печени, а также в составе комбинированной терапии начальная доза составляет 2,5 мг 1 р/сут, которую при необходимости можно увеличивать до 10 мг 1 р/сут.

Коррекции дозы Омелара Кардио при одновременном применении тиазидных диуретиков, β-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ не требуется.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дигидропиринам, амлодипину или др. компонентам препарата.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- отеки лодыжек и стоп;
- покраснение лица;
- головная боль;
- головокружение.

Со стороны ЦНС:

- чувство усталости;
- сонливость.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- боль в животе.

Аллергические реакции (возникают редко):

- кожный зуд;
- сыпь.

Регистрационное удостоверение (табл. 5 мг и 10 мг в контурной ячейковой упаковке):

Р № 003062/01 от 12.04.2004



**Осмо-Адалат®
(Osmo-Adalat®)**
Байер АГ (Германия)

Нифедипин (Nifedipine)
Блокаторы кальциевых каналов
(дигидропиридины)

Форма выпуска

Табл. с длительным контролируемым высвобождением, п.о., 30 мг, 60 мг

Механизм действия

Уменьшает трансмембранный перенос ионов кальция через медленные кальциевые каналы в клетки гладкой мускулатуры коронарных артерий и периферических сосудов, а также в кардиомиоциты.

Основные эффекты

- Расширяет периферические и коронарные сосуды.
- Уменьшает периферическое сопротивление и постнагрузку на сердце.
- Увеличивает коронарный кровоток.
- Улучшает постстенотическую циркуляцию при атеросклерозе.
- Снижает потребность миокарда в кислороде.
- Незначительно уменьшает сократимость миокарда.
- Усиливает экскрецию натрия и воды.
- Предотвращает дальнейшее развитие атеросклероза при длительном применении.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь нифедипин почти полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность нифедипина с неконтролируемым высвобождением составляет 45—56% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. **Биодоступность** Осмо-Адалата® относительно таковой нифедипина с неконтролируемым высвобождением составляет 68—86%. Прием пищи незначительно снижает начальную скорость абсорбции, но не влияет на величину биодоступности. Нифедипин выделяется из таблетки Осмо-Адалата® через особую мембрану по осмотическому градиенту, с константой скорости нулевого порядка, при этом происходит контролируемое повышение концентрации препарата в плазме крови, которая достигает плато приблизительно через 6—12 ч после приема таблетки. В течение 24 ч поддерживается постоянная концентрация препарата в плазме крови. Скорость высвобождения нифедипина не зависит pH-среды и моторики ЖКТ. При приеме Осмо-Адалата® в дозе 30 мг и 60 мг C_{max} в плазме крови составляет соответственно 20—21 нг/мл и 43—55 нг/мл, а время достижения этой концентрации — 12—15 ч и 7—9 ч соответственно.

Распределение. Связь с белками плазмы крови (альбумином) — около 95%.

Метаболизм. После приема внутрь нифедипин метаболизируется в стенке кишечника и в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. $T_{1/2}$ нифедипина с неконтролируемым высвобождением составляет 1,7—3,4 ч. Концентрация Осмо-Адалата® в плазме крови поддерживается в виде плато в течение всего периода высвобождения и абсорбции и только после высвобождения последней дозы препарата из таблетки его концентрация в плазме начинает снижаться, и $T_{1/2}$ соответствует таковому нифедипину с неконтролируемым высвобождением.

Нифедипин выводится из организма в виде неактивных метаболитов через почки, только 5—15% — с желчью через кишечник. В неизменном виде нифедипин присутствует в моче в незначительных количествах (менее 0,1%). Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на фармакокинетику нифедипина, плазмаферез усиливает его элиминацию.

Во время прохождения по пищеварительному тракту биологически неактивные компоненты таблетки остаются неизмененными и выводятся из организма в виде нерастворимой оболочки.

Нарушение функции почек. Фармакокинетика не изменяется.

Нарушение функции печени. Снижен клиренс нифедипина, при необходимости в тяжелых случаях — коррекция в режиме дозирования.

Показания

- Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения).
- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, целиком (ни в коем случае не разжевывать и не разламывать таблетку), с небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

Начальная доза — 30 мг 1 р/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 120 мг 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кардиогенный шок.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- Следует тщательно контролировать пациентов с очень низким АД (тяжелые формы гипотонии с показателями систолического давления ниже 90 мм рт. ст.), в случаях обнаружения признаков сердечной недостаточности и в случаях выраженного стеноза аорты.
- Не следует применять у пациентов с илеостомой после проктоколэктомии. При исследованиях ЖКТ с барием сульфатом Осмо-Адалат может быть ошибочно расценен как полип.
- Следует тщательно контролировать состояние женщин, если применение нифедипина сочетается с в/в введением магния сульфата.
- У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется проводить терапию пониженными дозировками.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- периферические отеки;
- тахикардия;
- вазодилатация;

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- гипотензия;
- ортостатическая гипотензия;
- тахикардия;
- синкопальные состояния.

Со стороны пищеварительной системы:

- запор;
- диарея;
- сухость во рту;
- диспепсия;
- тошнота;
- метеоризм.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- астения;
- бессонница;
- парестезии;
- нервозность;
- сонливость;
- вертиго;
- судороги в ногах.

Аллергические реакции:

- сыпь;
- зуд.

Со стороны дыхательной системы:

- диспноэ.

Со стороны мочевыделительной системы:

- никтурия;
- полиурия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в плазме
Фенитоин и рифампицин	Уменьшение биодоступности и эффективности нифедипина
Квинупристин/далфопристин	Увеличение концентрации нифедипина в плазме
Циметидин	Усиление гипотензивного эффекта
Дилтиазем	Усиливается клиренс нифедипина

Регистрационное удостоверение:

П № 014946/01-2003 от 28.04.2003

П

Периндоприл (Perindopril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 2 мг; 4 мг

Механизм действия

Периндоприл является пролекарством, из которого в организме образуется активный метаболит периндоприлат.

Периндоприлат конкурентно ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к снижению скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II, являющегося мощным вазоконстрикторным веществом.

Снижение образования ангиотензина II сопровождается повышением активности ренина плазмы крови (вследствие угнетения отрицательной обратной связи) и прямым снижением секреции альдостерона.

Основные эффекты

- Благодаря сосудорасширяющему действию, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, АД (не вызывая при этом тахикардию), давление наполнения левого желудочка (улучшает его диастолическое расслабление). Увеличивает сердечный выброс.
- Улучшает регионарное (коронарное, церебральное, почечное, мышечное) кровообращение, уменьшает потребность миокарда в кислороде при ишемической болезни сердца. Ингибируя тканевые ренин-ангиотензиновые системы, оказывает кардиопротективное (предотвращает или способствует регрессии на 19% гипертрофии и дилатации левого желудочка) и ангиопротективное (предупреждает гиперплазию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует обратное развитие гипертрофии сосудистой стенки, восстанавливает эластичность крупных сосудов и функции эндотелия, в т.ч. способность высвобождать оксид азота, эндотелиальный релаксирующий фактор) действия. Повышает активность калийкреин-кининовой системы, стабилизирует уровень брадикинина, вазодилиатирующих простагландинов I₁ и E₂.

- После приема внутрь средней разовой дозы 4—8 мг АД понижается через 4—6 ч, максимальный гипотензивный эффект достигается через 4—6 ч и сохраняется в течение 24 ч. Стабилизация гипотензивного эффекта наблюдается через 1 мес терапии и сохраняется в течение длительного времени. Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Фармакокинетика

Абсорбция — 25%, **биодоступность** — 65—70%. ТС_{max} периндоприла — 1 ч, ТС_{max} периндоприлата — 3—4 ч. В процессе метаболизма 20% периндоприла трансформируется в активный метаболит — периндоприлат; остальное количество — в 5 неактивных соединений. Т_{1/2} периндоприла — 1,5—2 ч. Связь периндоприлата с белками плазмы крови — незначительная (менее 30%) и зависит от концентрации. Объем распределения свободного периндоприлата — 0,2 л/кг.

Периндоприлат **выводится** почками. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, медленная. Вследствие этого «эффективный» Т_{1/2} составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а Т_{1/2} периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности. Выведение периндоприлата замедляется у больных пожилого возраста, а также у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью и хронической почечной недостаточностью (у последних коррекцию дозы следует проводить в зависимости от КК). Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

У больных с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется и коррекции режима дозирования не требуется.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь, перед едой, 1 р/сут, в одно и то же время (лучше утром).

При артериальной гипертензии начальная доза — 4 мг/сут, при необходимости через 1 мес возможно увеличение дозы до 8 мг/сут в 1 прием.

У больных с хронической сердечной недостаточностью, у лиц старше 70 лет, на фоне предварительного приема диуретиков, на фоне реноваскулярной гипертензии начальная доза — 2 мг/сут (за 1 прием); при необходимости через 1—2 нед доза повышается до 4—8 мг/сут. При хронической почечной недостаточности при КК 30—60 мл/мин — 2 мг/сут; при КК 15—30 мл/мин — 2 мг через день; при КК менее 15 мл/мин — 2 мг в день диализа. У больных с хронической почечной недостаточностью при КК >60 мл/мин или с печеночной недостаточностью коррекции режима дозирования не требуется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Пациентам с дефицитом натрия и жидкости перед началом лечения необходимо провести коррекцию водно-электролитных нарушений. Перед началом и на фоне терапии рекомендуется определять содержание креатинина, электролитов и мочевины (в течение 1 мес).
- У больных с артериальной гипертензией, уже получающих терапию диуретиками, необходимо прекратить прием диуретиков (за 3 дня до начала назначения периндоприла) и при необходимости в дальнейшем добавить к лечению снова.
- У больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих терапию диуретиками, по возможности доза также должна быть уменьшена за несколько дней до начала приема. Во время лечения периндоприлом нельзя проводить гемодиализ с использованием полиакрилонитрильных мембран (повышен риск возникновения анафилактических реакций).
- Оценка соотношения риск — польза необходима в следующих случаях: тяжелые аутоиммунные заболевания, аортальный или митральный стеноз, констриктивный перикардит, гипертрофическая кардиомиопатия с нарушениями гемодинамики, наличие обструктивных изменений, затрудняющих отток крови из сердца, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, наличие пересаженной почки, атеросклероз облитерирующий артерий нижних конечностей, распространенный атеросклероз с поражением коронарных и сонных артерий, умеренная почечная недостаточность, гиперкалиемия (от 5 до 5,5 ммоль/л), лейкопения, тромбоцитопения, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств.

С осторожностью назначать:

- при почечной недостаточности;
- при тяжелой артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД;
- боль в груди.

Со стороны мочевыделительной системы:

- обратимое повышение уровня креатинина и мочевой кислоты.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- редко — тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- диарея или запоры;
- изменение вкуса во рту.

Со стороны половой системы:

- сексуальные расстройства.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- нарушение сна и /или настроения;
- в отдельных случаях — судороги.

Аллергические реакции:

- ангионевротический отек;
- кожная сыпь;
- зуд;
- эритема.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, отек Квинке.

Лечение: осуществляется промыванием желудка, восстановление водно-электролитного равновесия, проводятся симптоматическая терапия (антигистаминные, ГКС), диализные процедуры.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление гипотензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии
Баклофен	Усиление гипотензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Препараты сульфонилмочевины	Повышение выраженности гипогликемического действия
Инсулин	Повышение выраженности гипогликемического действия

Группы и ЛС	Результат
Калийсберегающие диуретики	Повышение риска развития гиперкалиемии
Миорелаксанты	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Препараты лития	Замедление выведения
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Салуретики	Усиление гипотензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии

Синонимы

Коверекс (Венгрия), Престариум (Франция)

Пиндолол (Pindolol)

β-адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 1,5 мг

Механизм действия

Блокирует β₁- и β₂-адренорецепторы, обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Тормозит центральную симпатическую импульсацию, снижает чувствительность периферических тканей к катехоламинам и секрецию ренина.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действия.
- При повышенной симпатической активности уменьшает частоту сердечных сокращений, силу сердечных сокращений, сердечный выброс, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде.
- У пациентов с артериальной гипертензией при приеме однократной дозы уменьшает АД, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс, но при курсовом применении сердечный выброс возвращается к исходному уровню, при этом общее периферическое сопротивление сосудов уменьшается, АД остается на более низком уровне. Активность ренина плазмы уменьшается и при приеме однократной дозы, и при курсовом лечении.

Фармакокинетика

Абсорбция — 95—100%, **биодоступность** — 87%, связь с белками плазмы — 40%. Т_{С_{max}} при пероральном приеме — 1—2 ч. Растворимость в жирах умеренная. **Проникает** через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в грудное молоко. Т_{1/2} — 3—4 ч (при печеночной недостаточности удлиняется до 30 ч, при ХПН — до 11 ч, в пожилом возрасте — до 7—15 ч).

Метаболизируется в печени: 60—65% выводится в виде глюкоронидов и сульфатов. С почками выводится 40% в неизмененном виде.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения (профилактика приступов).
- Наджелудочковая тахикардия.
- Мерцательная тахикардия (тахисистолическая форма).
- Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.
- Гиперкинетический кардиальный синдром.
- Феохромоцитома (в качестве вспомогательного средства).

Способ применения и дозы

Внутрь, в начальной дозе 5 мг 3 р/сут, дозу постепенно увеличивают на 5 мг/нед до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Суточная доза при **артериальной гипертензии** — 10—30 мг, при **стенокардии и нарушениях сердечного ритма** — 15—30 мг, при **гиперкинетическом синдроме** — 10—20 мг. Максимальная разовая доза — 20 мг, максимальная суточная доза — 45—60 мг. Кратность назначения для таблеток средней продолжительности действия — 2—3 р/сут, для таблеток ретард — 1 р/сут. При длительном применении предпочтительны таблетки ретард.

Противопоказания

- Бронхиальная астма.
- Бронхоспазм.
- Склонность к бронхоспастическим состояниям.
- Аллергические состояния (в т.ч. аллергический ринит), которые могут сопровождаться бронхоспазмом.
- Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин).
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., особенно при инфаркте миокарда).
- Шок (кардиогенный и гиповолемический).
- Правожелудочковая недостаточность вследствие легочной гипертензии.
- Выраженная гипертрофия правого желудочка (за исключением специфических случаев

врожденных заболеваний сердца, в т.ч. Тетрады Фалло, на усмотрение кардиолога).

- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать (одновременно):

- с блокаторами кальциевых каналов, оказывающими угнетающее влияние на миокард и деятельность синусового узла;
- с антиаритмическими средствами — дизопирамидом, хинидином, лидокаином, токаином, мексилетином, флекаинидом, пропafenоном, амиодароном и антиаритмическими средствами IV класса.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- артериальная гипотензия;
- перемежающаяся хромота;
- похолодание конечностей.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- бессонница;
- головокружения, слабость;
- утомляемость;
- возможны — тремор, парестезии;
- редко — депрессия, галлюцинации.

Со стороны органа зрения:

- кератит;
- конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- гастралгия.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм у предрасположенных пациентов.

Аллергические реакции:

- эритематозная сыпь;
- зуд.

Со стороны кожи и ее производных:

- псориазоподобные кожные реакции.

Со стороны системы крови:

- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения;
- пурпура.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечные судороги.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, гипотензия, симптомы сердечной недостаточности, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбентов, мониторинг жизненно важных функций; симптоматическая терапия: при выраженной брадикардии — атропин; при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при гипотензии —

вазопрессоры (эпинефрин и др.) под контролем АД; при бронхоспазме — изопроterenол или производные теофиллина; при атриовентрикулярной блокаде — трансвенозная стимуляция, седативная терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические ЛС I класса	Выраженное удлинение интервала QT и тяжелые желудочковые нарушения ритма
Антиаритмические ЛС III класса	Выраженное удлинение интервала QT и тяжелые желудочковые нарушения ритма
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Клонидин	Усиление гипотензивного действия
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия
Гидралазин	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Ослабление гипотензивного действия
Ксантины	Ослабление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Циметидин	Увеличение концентрации пиндолола в плазме крови

Синонимы

Вискалдикс (Венгрия), Вискалдикс (Швейцария), Вискен (Венгрия), Вискен (Индия), Вискен (Швейцария)

Правастатин (Pravastatin)

Статины (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл. 10 мг; 20 мг; 40 мг

Механизм действия

Обратимо ингибирует активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), подавляет синтез холестерина на стадии мевалоновой кислоты и умеренно снижает его внутриклеточное содержание. Компенсаторно увеличивает количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клетки, увеличивает выведение ЛПНП, находящихся в сосудистом рус-

ле, повышает их катаболизм. Угнетает синтез в печени ЛПОНП, которые являются предшественниками ЛПНП.

Обладает тканевой селективностью: активность наиболее выражена в тех тканях, где синтез холестерина осуществляется с максимальной скоростью, а именно в печени и подвздошной кишке. В отличие от прочих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, правастатин меньше влияет на синтез холестерина в др. тканях.

Основные эффекты

- Снижает содержание в плазме крови ЛПНП, ЛПОНП, общего холестерина и ТГ.
- Несколько увеличивает концентрацию ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая (30—54% от введенной дозы).

Биодоступность — 15—20% (обладает эффектом «первого прохождения» через печень). Прием за 1 ч до еды или вместе с пищей снижает системную биодоступность и специфическую активность. Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна введенной дозе. T_{max} в плазме — 1—1,5 ч.

Связь с белками плазмы — 50%. Не кумулирует.

Проникает в грудное молоко.

Метаболизируется несколькими путями: изомеризация до 6-эпиправастатина и 3-гидроксиизомера, ферментативное гидроксильное окисление кольца и последующее окисление до кетона, окисление эфирного или карбоксильного концов цепи, конъюгация. Основные продукты метаболизма — 3-гидроксиизомеры — обладают специфической активностью, которая составляет 1/14—1/10 от первоначальной. $T_{1/2}$ — 1,3—2,7 ч.

Выводится почками — 20%, через кишечник — 70%. 47% от величины общего клиренса приходится на почки и 53% — на экстраренальные пути. В связи с наличием 2 путей элиминации возможно компенсаторное усиление выведения по одному из них при нарушении другого.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия (за исключением семейной гомозиготной) преимущественно IIa и IIb типов (при неэффективности диетотерапии у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза).
- Гиперхолестеринемия в сочетании с гипертриглицеридемией.
- Профилактика ишемической болезни сердца (снижение риска инфаркта миокарда, необходимости операций по реваскуляризации миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, 1 р/сут вечером. Начальная доза — 10—20 мг. При значи-

тельном повышении концентрации холестерина в плазме крови (более 300 мг/дл) начальную дозу увеличивают до 40 мг. Максимальный терапевтический эффект проявляется в течение 4 нед от начала лечения. В этот период возможна коррекция дозы в зависимости от динамики концентрации липидов в плазме.

При печеночной или почечной недостаточности начальная доза не должна превышать 10 мг.

Для пожилых пациентов обычно эффективной является доза 20 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острые заболевания или обострения хронических заболеваний печени.
- Печеночная недостаточность.
- Стойкое изменение функциональных проб печени неясной этиологии.
- Беременность.
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом и во время лечения необходимо соблюдать гипохолестеринемическую диету.
 - Перед назначением необходимо исключить вторичные гиперхолестеринемии, в частности, при плохо компенсированном сахарном диабете, гипотиреозе, нефротическом синдроме, диспротеинемии.
 - В период лечения необходимо контролировать содержание трансаминаз сыворотки. В случаях, когда наблюдается стабильное превышение активности «печеночных» трансаминаз по отношению к верхней границе нормы в 3 раза и более, лечение следует прекратить.
 - При возникновении в период лечения миалгии, слабости мышц и/или значительного увеличения КФК, следует учитывать возможность развития миопатии. В таких случаях препарат необходимо отменить.
 - У больных, получающих иммунодепрессивные препараты (циклоспорин), обязателен мониторинг уровня КФК и симптомов рабдомиолиза.
 - В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время следующей дозы, дозу удваивать не следует.
- С осторожностью назначать:**
- при хроническом алкоголизме;
 - при трансплантации органов;
 - при иммунодепрессивной терапии;
 - при хронической почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- снижение аппетита;
- гастралгия;

- диарея или запор;
- метеоризм;
- гепатит;
- жировая инфильтрация печени;
- цирроз печени;
- некроз печени;
- гепатома;
- повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ;
- гипербилирубинемия.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкреатининемия;
- повышение активности креатинфосфокиназы;
- миоглобинурия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- миопатия;
- миозит;
- рабдомиолиз.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- дисфункция черепно-мозговых нервов (нарушение вкуса, непроизвольные движения глаз, парез лицевого нерва);
- парестезии;
- периферическая полинейропатия;
- тремор;
- тревожность;
- бессонница;
- депрессия;
- амнезия.

Со стороны органа зрения:

- прогрессирование катаракты;
- офтальмоплегия.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- лейкопения;
- гемолитическая анемия;
- эозинофилия.

Со стороны кожи и ее производных:

- алоpecia;
- депигментация кожи;
- фотосенсибилизация;
- сухость кожи и слизистых оболочек;
- пурпура.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- волчаночноподобный синдром;
- анафилактический шок;
- ангионевротический отек;
- дерматомиозит;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
- злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны половой системы:

- снижение либидо и потенции.

Со стороны эндокринной системы:

- гинекомастия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- васкулит.

Другие эффекты:

- нарушение дыхания;
- острая почечная недостаточность.

Передозировка

Лечение: при передозировке показана симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта и повышение риска кровотечений
Циклослорин	Повышение риска развития миопатии
Эритромицин	Повышение риска развития миопатии
Никотиновая кислота	Повышение риска развития миопатии
Фибраты	Повышение риска развития миопатии
Анионообменные смолы (колестирамин, колестипол)	Уменьшение АУС на 40—50% (правастатин следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после приема указанных препаратов)

Синонимы

Липостат (Франция)

**Празозин
(Prazosin)**

α -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 0,5 мг; 1 мг

Механизм действия

Селективно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы.

Основные эффекты

- Снижает АД за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов, уменьшает постнагрузку на сердце.
- Расширяет периферические вены, уменьшая также преднагрузку на сердце.
- Снижает давление в малом круге кровообращения.
- Вазодилирующий эффект празозина сопровождается умеренно выраженной тахикардией. При длительном назначении сни-

жает концентрацию атерогенных липидов крови.

- Максимальная концентрация в крови отмечается через 1—3 ч после приема внутрь.

Фармакокинетика

Быстро абсорбируется в ЖКТ, скорость всасывания не зависит от приема пищи. **Биодоступность** — 50—85%. Связь с белками плазмы — более 95%.

Метаболизируется в печени путем отщепления метильной группы и конъюгации с образованием 4 активных метаболитов, на которые приходится 25% фармакологической активности. $T_{1/2}$ — 2—4 ч, при хронической почечной недостаточности и у пожилых людей он увеличивается.

Экскретируется в основном с желчью.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
- Синдром и болезнь Рейно.
- Феохромоцитомы.
- Спазм периферических сосудов на фоне отравления алкалоидами спорыньи.
- Гиперплазия предстательной железы.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

При артериальной гипертензии начальная доза — 0,5 мг 2—3 р/сут. Средняя терапевтическая доза в среднем составляет 4—6 мг/сут, максимальная доза — 20 мг/сут, кратность приема 2—3 р/сут.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Хроническая сердечная недостаточность, возникшая на фоне констриктивного перикардита, тампонады сердца, пороков сердца со сниженным давлением заполнения левого желудочка.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (до 12 лет).

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- у пациентов, принимающих диуретики, симпатолитики и/или β-адреноблокаторы.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- периферические отеки;
- в редких случаях развивается ортостатический коллапс, особенно при приеме первой дозы препарата.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- расстройства сна;
- слабость;
- утомляемость.

Со стороны мочевыделительной системы:

- учащение мочеиспускания.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- рвота;
- запор или диарея.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Нифедипин	Усиление гипотензивного действия
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Адверзутен (Германия), Минипресс (Бельгия), Ново-празин (Канада), Польпрессин (Польша), Празозин (Болгария), Празозин (Великобритания), Празозин (Россия), Празозин (Эстония), Празозинбене (Австрия), Пратсиол (Финляндия)

Праймалия битартрат (Primalium bitartrate)

Антиаритмические ЛС I A класса

Форма выпуска

Табл., п.о., 20 мг

Особенность химической структуры

Производное аймалина.

Механизм действия

Блокирует «быстрые» натриевые каналы, тормозит скорость начальной деполяризации клеток сердца, увеличивает продолжительность и уменьшает амплитуду потенциала действия, удлиняет рефрактерный период в предсердиях и желудочках. Снижает возбудимость миокарда, замедляет проводимость по предсердиям, атриовентрикулярному узлу, желудочкам, угнетает автоматизм синусового узла.

Отрицательное инотропное действие выражено незначительно.

Обладает М-холиноблокирующей и местно-анестезирующей активностью.

Основные эффекты

- Антиаритмическое и слабое гипотензивное действия.

Фармакокинетика

Абсорбция — 80—90%.

Биодоступность — 80%. В небольшой степени подвергается биотрансформации «первого прохождения» через печень. $T_{\max}$ при пероральном приеме 1 ч. Терапевтическая концентрация — 50—150 нг/мл. **Проникает** через ГЭБ и плацентарный барьер. $T_{1/2}$ — 5—6 ч, при повторных назначениях — 9 ч. Подвергается кишечнo-печеночной циркуляции.

Выводится почками (1/3 дозы) и с желчью (2/3 дозы).

Показания

- Желудочковая экстрасистолия и тахикардия (в т.ч. в острой фазе инфаркта миокарда).
- Наджелудочковая экстрасистолия.
- Наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа—Паркинсона (лечение и профилактика) и на фоне гликозидной интоксикации (при отсутствии брадикардии и атриовентрикулярной блокады).
- Парасистолия.
- Профилактика аритмий при инвазивных методах обследования и электроимпульсной терапии.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или сразу же после еды, в начальной дозе 20 мг 3—4 р/сут, в течение 3 дней. Поддерживающая терапия — 20—40 мг/сут или 10 мг 2—4 р/сут. Для профилактики нарушений ритма — 20 мг утром и вечером. Максимальная доза амбулаторным больным — 100 мг, стационарным — 120 мг.

Детям до 12 лет назначается 50% от суточной дозы взрослых. У больных с массой тела менее 50 кг доза подбирается из расчета 1 мг/кг. У больных с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Брадикардия.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада.
- Внутрисердечная и внутрисердечная блокада.
- Артериальная гипотензия.
- Кардиогенный шок.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходимо динамическое наблюдение за больным: контроль ЭКГ, АД, ЧСС.
- При появлении выраженной брадикардии или увеличении интервалов PQ или QRS необходимо снизить дозу.
- Лечение следует прекратить, если через 2—4 недели выявляется повышение температуры тела, желтушное окрашивание склер, потемнение мочи, светлый кал.
- Повышение температуры может возникать за несколько дней до появления др. симптомов.

С осторожностью назначать:

- при анемии;
- при гиперкалиемии;
- при хронической почечной недостаточности;
- при склонности к брадикардии и замедлении атриовентрикулярной проводимости.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- снижение аппетита;
- запор;
- внутрипеченочный холестаз;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы;
- гипербилирубинемия.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- скотома;
- судороги;
- кома.

Со стороны органа зрения:

- диплопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синоатриальная блокада;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- атриовентрикулярная блокада;
- снижение АД;
- брадикардия;
- аритмия;
- снижение силы сердечных сокращений.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- нарушение дыхания.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, брадикардия, потеря сознания, мидриаз, цианоз, апноэ, асистолия.

Лечение: промывание желудка, проведение форсированного диуреза, в/в допамин (2,8—6 мкг/кг/мин), постановка кардиостимулятора, ИВЛ, коррекция водно-электролитного баланса.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Трициклические антидепрессанты	Усиление отрицательного хроно- и дромотропного действия
Верапамил	Усиление отрицательного хроно- и дромотропного действия
Сердечные гликозиды	Усиление отрицательного хроно- и дромотропного действия
Хинидин	Увеличение концентрации паймалия битартрата в плазме крови в 2 раза

Синонимы

Нео-Гилуритмал (Германия)



Предуктал МВ
(Preductal MB)

Лаборатории Сервье (Франция),
произведен на заводе Анфарм (Польша)

Триметазидин (Trimetazidine)

Антиангинальные средства; препараты, улучшающие метаболизм миокарда

Форма выпуска

Табл., п.о., с модифицированным высвобождением 35 мг

Механизм действия

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточного уровня АТФ путем сохранения энергетического метаболизма клеток, подвергшихся гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования «длинноцепочечной» 3 кетонацил КоА тиазолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и, как было показано, обуславливает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинальных свойств триметазидина.

В экспериментах на животных показано, что триметазидин обладает следующими свойствами:

- поддерживает энергетический метаболизм сердца и др. органов в периоды эпизодов ишемии;
- уменьшает величину внутриклеточного ацидоза и степень изменений в трансмембранном ионном потоке, возникающем при ишемии;

- понижает уровень миграции и инфильтрации нейтрофилов в ишемических и реперфузированных тканях сердца, уменьшает размер повреждения миокарда, что было продемонстрировано на экспериментально вызванных инфарктах;
- не оказывает прямого гемодинамического действия.

Основные эффекты

Показано, что триметазидин у пациентов, страдающих стенокардией или ИБС, оказывает следующее действие:

- увеличивает коронарный резерв, тем самым замедляя наступление ишемии, вызванной физической нагрузкой, начиная с 15-го дня терапии;
- ограничивает резкие колебания АД без каких-либо значительных изменений сердечного ритма;
- значительно снижает частоту приступов стенокардии;
- приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине;
- улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией.

Фармакокинетика

После приема внутрь триметазидин быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови за 5 ч. Стабильное состояние достигается через 60 ч. Объем распределения составляет 4,8 (л/кг⁻¹), который предполагает хорошую диффузию в ткани.

Степень связывания с белками достаточно низкая, около 16% *in vitro*.

Триметазидин **выводится** из организма в основном с мочой, в практически неизменной форме. Период полувыведения — около 7 ч, у пациентов старше 65 лет — около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, печеночный клиренс понижается с возрастом.

Показания

- Длительная терапия коронарной болезни сердца.
- Профилактика приступов стенокардии с помощью монотерапии предукталом МВ или в сочетании с др. препаратами.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды, по 35 мг 2 р/сут. Длительность курса устанавливается индивидуально.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность и период кормления грудью. В экспериментах на животных не было обнаружено тератогенного эффекта, но из-за отсутствия клинических данных не следует принимать препарат во время беременности.
- Ввиду отсутствия данных об экскреции препарата в молоко кормление грудью на время лечения следует прекратить.

Предостережения, контроль терапии

- Из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение препарата Престариум МВ не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом ниже 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени.

Побочные эффекты

- Редко наблюдаются слабые желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота.
- Возможны аллергические реакции.

Регистрационное удостоверение:

П № 013215/01-2001



Престариум®
(Prestarium®)

Лаборатории Сервье (Франция)

Периндоприл (Perindoprole)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 2 мг; 4 мг; 8 мг

Механизм действия

Подавляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови и снижается секреция альдостерона.

Подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, активируется система простагландинов.

Уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, снижает повышенный уровень АД. Периферический кровоток ускоряется, частота сердечных сокращений не возрастает.

Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч. Максимальный эффект развивается через 4—6 ч. Нормализация АД наступает, как правило, в течение месяца, эффекта привыкания не наблюдается, прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Основные эффекты

- Оказывает сосудорасширяющее действие.
- Способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий.
- Уменьшает гипертрофию левого желудочка.
- Уменьшает гипертрофию миокарда и снижает избыточное отложение коллагена в субэндокардиальных слоях миокарда.
- Восстанавливает изоферментный профиль миокарда.

- Снижает частоту развития реперфузионных аритмий.
- Нормализует работу сердца, снижая пред- и постнагрузку.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** после приема внутрь. **Биодоступность** составляет 65—70%. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1 ч. Приблизительно 20% абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат — активный метаболит. $T_{1/2}$ периндоприла составляет 1 ч, метаболита — 3—5 ч. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3—4 ч. Объем распределения свободного периндоприлата — около 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови незначительное и зависит от концентрации. **Выводится** из организма через почки.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность.
- Профилактика повторного инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (в сочетании с индапамидом).

Способ применения и дозы

Внутрь, перед едой.

Эссенциальная гипертензия: 4 мг 1 р/сут, утром, при необходимости до 8 мг/сут; больным с реноваскулярной артериальной гипертензией и пожилым больным — 2 мг 1 р/сут, при необходимости доза также может быть повышена.

Сердечная недостаточность (комбинированная терапия с некалийсберегающим диуретиком и/или дигоксином): 2 мг 1 р/сут, утром, через 1—2 нед — до 4 мг 1 р/сут.

Профилактика повторного инсульта: больным с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе — 2 мг 1 р/сут в течение двух недель до введения индапамида. Терапию следует начинать в любой период от двух недель до нескольких лет после инсульта.

Почечная недостаточность: доза подбирается индивидуально, с учетом регулярного контроля уровня калия и креатинина.

Клиренс креатинина (мл/мин) КК	Рекомендуемая доза
КК 60	4 мг/сут
30 < КК < 60	2 мг/сут
15 < КК < 30	2 мг через день
Больные на гемодиализе* КК < 15	2 мг в день диализа

* Диализный клиренс периндоприлата — 70 мл/мин.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ангионевротический отек в анамнезе (врожденная/идиопатическая или связанная с пред-

шествующим лечением ингибитором АПФ реакция).

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Перед назначением Престариума и во время его приема следует тщательно контролировать уровень АД и показатели функции почек, а также уровень калия в сыворотке.

С осторожностью назначать:

- при сниженном объеме циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ);
- при стенокардии и цереброваскулярных заболеваниях;
- при реноваскулярной гипертензии;
- при двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе артерии единственной почки;
- при гиперкалиемии;
- при гипонатриемии и почечной недостаточности;
- при анафилактических реакциях у больных, проходящих гемодиализ с использованием высокопроницаемых мембран или десенсибилизацию;
- при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия);
- при одновременном проведении десенсибилизирующей терапии аллергенами;
- при хирургических вмешательствах и общей анестезии;
- при стенозе аортального клапана и гипертрофической кардиомиопатии;
- при лактозной недостаточности;
- при галактоземии или синдроме глюкозной/галактозной мальабсорбции;
- пожилым пациентам.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД и связанные с ним симптомы.

Со стороны мочевыделительной системы:

- снижение функции почек.

Со стороны дыхательной системы:

- кашель;
- затруднение дыхания;
- бронхоспазм;
- ангионевротический отек.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боль в животе;
- нарушение вкусового восприятия;
- диарея;
- запор;
- сухость во рту.

Со стороны кожи и ее придатков:

- высыпания;
- кожный зуд;

- крапивница;
- мультиформная эритема.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- астенция;
- головокружение;
- снижение аппетита;
- звон в ушах;
- нарушения зрения;
- мышечные судороги;
- парестезии;
- потливость;
- снижение настроения;
- нарушения сна;
- нарушение сексуальной функции;
- спутанность сознания.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Тиазидные диуретики	Усиление антигипертензивного действия, снижение риска гипокалиемии
Диуретики	Возможна симптоматическая артериальная гипотензия (следует прекратить прием диуретиков за 2—3 дня до начала терапии престариумом или назначать препарат по 2 мг/сут)
Иммунодепрессанты	Повышение вероятности развития нейтропении
Пероральные противодиабетические ЛС	Усиление гипогликемического эффекта

Регистрационное удостоверение:

П № 015645/01 от 29.04.2004

Прокаинамид (Procainamide)

Антиаритмические ЛС I A класса

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 10%

Табл. 250 мг

Механизм действия

Оказывает мембраностабилизирующее действие. Тормозит вход ионов Na^+ в клетку через «быстрые» каналы, снижает скорость деполяризации в фазу 0. Угнетает проводимость, замедляет реполяризацию. Снижает возбудимость миокарда предсердий и желудочков. Увеличивает длительность эффективного рефрактерного периода потенциала действия (в пораженном миокарде в большей степени).

Замедление проводимости, которое наблюдается независимо от величины потенциала по-

коя, больше выражено в предсердиях и желудочках, меньше — в атриовентрикулярном узле. Непрямой М-холиноблокирующий эффект выражен меньше по сравнению с хинидином и дизопирамидом, поэтому парадоксального улучшения атриовентрикулярной проводимости обычно не отмечается. Влияет на фазу 4 деполяризации, снижает автоматизм интактного и пораженного миокарда, угнетает функцию синусового узла и эктопических водителей ритма у некоторых больных.

Активный метаболит — N-ацетилпрокаинамид обладает выраженной активностью антиаритмических средств III класса, удлиняет продолжительность потенциала действия. Обладает слабым отрицательным инотропным эффектом (без существенного влияния на сердечный выброс). Оказывает М-холинолитическое и вазодилатирующее действие, что обуславливает тахикардию, снижение АД и ОПСС.

Электрофизиологические эффекты проявляются в расширении комплекса QRS и удлинении интервалов PQ и QT.

Основные эффекты

- Антиаритмическое действие.
- Время достижения максимального эффекта при приеме внутрь — 60—90 мин, при в/в введении — немедленно, при в/м — 15—60 мин.

Фармакокинетика

Абсорбция — до 95%, быстрая. **Биодоступность** — 85%. Подвергается биотрансформации «первого прохождения» в печени. $T_{\max}$ при пероральном приеме — 1—2 ч. $C_{\max}$ в плазме — 10 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — 15—20%. **Проникает** через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, секретируется с грудным молоком.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — N-ацетилпрокаинамида. Около 25% введенного прокаинамида превращается в указанный метаболит, однако при быстром ацетилировании или хронической почечной недостаточности превращению подвергается 40% дозы. При хронической почечной недостаточности или хронической сердечной недостаточности метаболит быстро накапливается в крови до токсических уровней, при этом концентрация прокаинамида остается в допустимых пределах. $T_{1/2}$ — 2,5—4,5 ч (при хронической почечной недостаточности — 11—20 ч), N-ацетилпрокаинамида — около 6 ч.

Выводится почками (50—60% в неизменном виде), с желчью.

Показания

- Наджелудочковые аритмии: мерцание или трепетание предсердий (в т.ч. пароксизмальное).
- Тахикардия (в т.ч. синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта).

- Предсердная экстрасистолия.
- Желудочковые аритмии (тахикардия, желудочковая экстрасистолия).

Способ применения и дозы

Внутрь, в/м, в/в.

При предсердных нарушениях ритма, не требующих неотложной терапии, нагрузочная доза — 1,25 г, затем 0,5—1 г каждые 2—3 ч до купирования приступа. Поддерживающая доза — 0,5—1 г, в зависимости от эффективности и переносимости, каждые 4—6 ч.

При желудочковых нарушениях ритма, не требующих неотложной терапии, нагрузочная доза — 1 г, затем каждые 3 ч больной должен получать препарат до суммарной суточной дозы 50 мг/кг.

Для в/в введения 100 мг разводят в 0,9% растворе NaCl до концентрации 2—5 мг/мл и медленно вводят под контролем АД, со скоростью не более 50—100 мг/мин. При необходимости повторяют введение в той же дозе каждые 5 мин, до достижения эффекта или суммарной дозы 1 г. Можно проводить инфузию 500—600 мг в 0,9% растворе NaCl в течение 25—30 мин. Поддерживающая доза при в/в введении — 2—6 мг/мин.

При переходе на пероральный путь введения первая доза назначается через 3—4 ч после прекращения в/в инфузии. Можно вводить в/м по 5—10 мл 10% раствора (до 20—30 мл/сут), однако предпочтительнее пероральный или в/в пути введения.

Детям назначается из расчета 12,5 мг/кг в 4 приема. Дозировка при пероральном приеме — каждые 3 ч по 250 мг при массе тела менее 55 кг, по 375 мг — при массе тела 55—91 кг, по 500 мг — при массе тела более 91 кг, так чтобы суммарная доза составила 50 мг/кг/сут.

При ХПН интервал между приемом доз составляет 4 ч (при КК более 50 мл/мин), 6—12 ч (при КК 10—50 мл/мин), 12—24 ч (при КК менее 10 мл/мин).

При сердечной недостаточности II—III ст. суточная доза снижается на 25%.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Блокада ножек пучка Гиса.
- Аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами.
- Миастения.
- Удлинённый интервал QT.
- Кардиогенный шок.
- Артериальная гипотензия.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Выраженный атеросклероз.
- Лейкопения.
- Печеночная или почечная недостаточность.
- Системная красная волчанка.
- Бронхиальная астма.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения препаратом необходимо проводить мониторинг АД, контроль ЭКГ, показателей периферической крови, особенно лейкоцитов (каждые 2 нед в течение первых 3 мес терапии, далее с более длинными интервалами).
- Во время продолжительного лечения или при появлении симптомов, сходных с системной красной волчанкой, необходимо периодически определять титр антинуклеарных антител.
- При назначении во время беременности существует потенциальный риск развития артериальной гипотензии у матери, что может привести к маточно-плацентарной недостаточности.
- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- при инфаркте миокарда.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- горечь во рту;
- нарушения вкуса;
- тошнота;
- рвота;
- диарея.

Со стороны нервной системы:

- депрессия;
- миастения;
- головокружение;
- головная боль;
- судороги;
- сонливость;
- психотические реакции с продуктивной симптоматикой;
- атаксия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- желудочковая пароксизмальная тахикардия;
- при быстром в/в введении возможны коллапс, нарушение сердечной проводимости, асистолия.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз;
- гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Другие эффекты:

- при длительном применении — лекарственная красная волчанка (у 30% больных при длительности терапии более 6 мес).

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, сильное головокружение, коллапс, тошнота, рвота, сниже-

ние АД, атриовентрикулярная блокада, желудочковая пароксизмальная тахикардия, асистолия.

Лечение: применение средств, подкисляющих мочу; гемодиализ, введение норэпинефрина или фенилэфрина при снижении АД, соли магния или частая стимуляция желудочков при желудочковой тахикардии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические средства	Усиление эффекта антиаритмических средств
Холиноблокирующие ЛС	Усиление эффекта холиноблокирующих средств
Гипотензивные средства	Усиление эффекта гипотензивных средств
Цитостатики	Усиление эффекта цитостатиков
Миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
Бретилия тозилат	Усиление побочных эффектов бретилия тозилата
Антимиастенические средства	Снижение почечного клиренса прокаинамида и удлинение $T_{1/2}$
Циметидин	Снижение почечного клиренса прокаинамида и удлинение $T_{1/2}$
Антиаритмические ЛС III класса	Повышение риска развития аритмогенного эффекта

Синонимы

Новокаинамид (Россия)

Пропафенон (Propafenone)

Антиаритмические ЛС I C класса

Форма выпуска

Р-р 0/ин. 70 мг

Табл., п.о., 150 мг; 300 мг

Механизм действия

Блокирует натриевые каналы. Оказывает прямое мембраностабилизирующее действие на кардиомиоциты. Уменьшает максимальную скорость деполяризации фазы 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм. Замедляет проведение по волокнам Пуркинье. Удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям.

Не влияет или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции синусного узла при программируемой электриче-

ской стимуляции. Увеличивает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, угнетает проведение по дополнительным путям в ретроградном и антеградном направлениях, повышает порог стимуляции желудочков.

Электрофизиологические эффекты более выражены в ишемизированном, чем в интактном миокарде. Обладает слабым β -адреноблокирующим (соответствующим примерно 1/40 части активности пропранолола) и М-холиноблокирующим эффектами.

Основные эффекты

- Обладает антиаритмическим эффектом.
- Оказывает отрицательное инотропное действие, которое обычно проявляется при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40%.
- Обладает местноанестезирующей активностью, соответствующей примерно активности прокаина.
- Действие начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает пика через 2—3 ч и длится 8—12 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — 95%. **Биодоступность** — 5—50% из-за выраженного эффекта «первого прохождения» через печень. Прием с пищей увеличивает биодоступность у людей с интенсивным метаболизмом (более 90% больных); кроме того, биодоступность повышается с увеличением дозы: при приеме 150 мг — на 3,4%, при приеме 300 мг — на 10,6%. $T_{\max}$ при пероральном приеме — 1—3,5 ч. Величина $C_{\max}$ колеблется от 500 до 1500 мкг/л.

Объем распределения 3—4 л/кг. Связь с белками плазмы крови и тканей внутренних органов (печень, легкие и др.) — 85—97%. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры низкая.

В печени **метаболизируется** с образованием 2 метаболитов — 5-гидроксипропафенона и N-депропилпропафенона, обладающих сопоставимой с пропафеноном антиаритмической активностью (накапливаются в миокарде). $T_{1/2}$ у «быстрых» метаболитов — 2—10 ч, у «медленных» — 10—32 ч. Выводится почками (38%) в виде метаболитов (менее 1% в неизменном виде) и с желчью (53%) (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и в неизменном виде). При печеночной недостаточности выведение снижается.

Показания

- Стойкая желудочковая тахикардия.
- Угрожающие жизни желудочковые аритмии.
- Наджелудочковая тахикардия (в т.ч. синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, тахикардия, мерцание или трепетание предсердий).

Способ применения и дозы

Режим дозирования индивидуальный, с учетом того, что стабильная концентрация в плазме достигается через 3—4 дня после начала терапии. Рекомен-

дуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства.

Внутрь, в начальной дозе 150 мг каждые 8 ч, с последующим увеличением (каждые 3—4 дня) до 300 мг 3 р/сут. В исключительных случаях возможно увеличение суточной дозы при условии строгого кардиологического контроля. Таблетки принимают после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Детям назначают в среднесуточной дозе 10—20 мг/кг в 3—4 приема.

В/в — 1 ампулу разводят в 5% растворе декстрозы и вводят капельно, в начальной дозе 0,5 мг/кг. При недостаточной эффективности дозу увеличивают до 1—2 мг/кг. Вводят со скоростью 0,5—1 мг/мин в течение 1—3 ч. При необходимости инфузию повторяют через 1—2 ч. В/в введение осуществляют под контролем ЧСС, АД и ЭКГ.

Если на фоне в/в введения или в процессе его курсового назначения отмечено расширение комплекса QRS или интервала QT более чем на 20% по сравнению с исходными значениями, следует уменьшить дозу или временно приостановить лечение.

У пожилых пациентов и у больных с массой тела менее 70 кг терапию начинают с более низких доз. При нарушении функции печени (возможна кумуляция) используется в дозах, составляющих 20—30% обычной; при нарушении функции почек (КК менее 10%) начальная доза должна составлять 50% исходной. Для профилактики нарушения сердечного ритма назначают поддерживающую дозу — 300 мг 2—3 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст. (без электрокардиостимулятора).
- Внутривентрикулярная бифасцикулярная блокада (без электрокардиостимулятора).
- Кардиогенный шок.
- Синусовая брадикардия.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Синдром слабости синусового узла.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение следует начинать в условиях стационара, поскольку имеется риск аритмогенного действия, связанного с применением пропафенона. Рекомендуется прекратить предшествующую антиаритмическую терапию до начала лечения пропафеноном в сроки, равные 2—5 $T_{1/2}$ этих препаратов.
- Лечение должно проводиться под контролем электролитного баланса (особенно концентрации K^+) и ЭКГ. Следует периодически определять активность трансаминаз, антинуклеарные антитела.
- При лечении желудочковых нарушений ритма пропафенон эффективнее антиаритмических препаратов IA и IB классов.

- При индуцируемых нарушениях ритма проводят внутрисердечное электрофизиологическое исследование не ранее чем через 5—7 дней после начала приема.
- При желудочковой экстрасистолии общим правилом является снижение числа экстрасистол на 70% от исходного по данным суточного мониторирования по Холтеру.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

С осторожностью назначать:

- при бронхиальной астме;
- при гипо- и гиперкалиемии;
- при кардиомиопатии;
- при артериальной гипотензии;
- при миастении;
- при обструктивных заболеваниях легких;
- при печеночном холестазах;
- при постоянном или временном кардиостимуляторе;
- при печеночной или почечной недостаточности;
- при комбинациях с др. антиаритмическими средствами, аналогичными по влиянию на электрофизиологию сердца;
- при беременности;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- изменение вкуса;
- сухость во рту;
- тошнота;
- снижение аппетита;
- чувство тяжести в эпигастрии;
- запор или диарея;
- нарушение функции печени;
- холестатическая желтуха.

Со стороны органа зрения:

- нечеткость зрения;
- диплопия.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- желудочковые тахикардии;
- стенокардия;
- сердечная недостаточность (у больных со сниженной функцией левого желудочка);
- синоатриальная блокада;
- атриовентрикулярная блокада;
- нарушения внутрижелудочковой проводимости;
- наджелудочковые тахикардии;
- при приеме в высоких дозах — ортостатическая гипотензия.

Со стороны половой системы:

- олигоспермия;
- снижение потенции.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- экзантема;
- покраснение кожи;
- крапивница;
- бронхоспазм.

Со стороны гемостаза и системы крови:

- агранулоцитоз;
- удлинение времени кровотечения;
- тромбоцитопения;
- появление антинуклеарных антител;
- лейкопения;
- геморрагические высыпания на коже.

Со стороны обмена веществ:

- электролитные нарушения.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, сонливость, спутанность сознания, брадикардия, нарушения внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, кома, судороги, экстрапирамидные расстройства, желудочковые тахикардии, асистолия.

Лечение: промывание желудка, дефибрилляция, введение добутамина, диазепама; при необходимости — ИВЛ и непрямой массаж сердца. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Пропранолол	Повышение концентрации пропранолола в плазме
Метопролол	Повышение концентрации метопролола в плазме
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в плазме (нарастает риск гликозидной интоксикации)
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение концентрации непрямого антикоагулянтов в плазме
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в плазме
Варфарин	Усиление эффекта (блокирует метаболизм)
β-адреноблокаторы	Возможно усиление антиаритмического действия
Трициклические антидепрессанты	Возможно усиление антиаритмического действия
Местные анестетики	Повышение риска поражения ЦНС
Циметидин	Замедление метаболизма и повышение концентрации пропафенона в плазме на 20%

Группы и ЛС	Результат
Хинидин	Замедление метаболизма и повышение концентрации пропafenона в плазме на 20%
Рифампицин	Снижение концентрации пропafenона в плазме
Амиодарон	Повышение риска развития тахикардии типа «пируэт»
ЛС, угнетающие синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и обладающие отрицательным инотропным действием	Повышение риска развития побочных эффектов

Синонимы

Пропанорм (Чешская Республика), Пропастад (Германия)

Пропранолол (Propranolol)

β-адреноблокаторы

Форма выпуска

Капли глазные 1%

Капс. 160 мг

Р-р д/ин. 0,25%

Табл. 10 мг; 40 мг

Механизм действия

Блокирует β₁- и β₂-адренорецепторы, оказывает мембраностабилизирующее действие.

Основные эффекты

- Обладает гипотензивным, антиангинальным, антиаритмическим, угнетением (эффект сокращения мускулатуры матки) действиями.
- Понижает сердечный выброс, секрецию ренина, АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.
- Угнетает автоматизм синоатриального узла, подавляет возникновение эктопических очагов в предсердиях, атриовентрикулярном узле, желудочках (в меньшей степени). Уменьшает скорость проведения возбуждения в атриовентрикулярном соединении по пучку Кента, преимущественно в антероградном направлении.
- Урежает частоту сердечных сокращений, уменьшает силу сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде.
- Подавляет реакцию барорецепторов дуги аорты на понижение АД.
- После приема однократной дозы гипотензивный эффект продолжается в течение 20—24 ч.

Стойкий гипотензивный эффект развивается к концу 2-й недели лечения.

Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно (90%) всасывается при приеме внутрь.

Биодоступность после перорального приема — 30—40% (эффект «первого прохождения» через печень, микросомальное окисление), ее величина зависит от характера пищи и интенсивности печеночного кровотока и увеличивается при длительном приеме (образуются метаболиты, ингибирующие ферменты печени). TC_{max} — 1—1,5 ч.

Обладает высокой липофильностью, накапливается в легочной ткани, головном мозге, почках, сердце. **Проникает** через ГЭБ, плацентарный барьер, в грудное молоко. Объем распределения — 3—5 л/кг. Связь с белками плазмы — 90—95%. $T_{1/2}$ — 3—5 ч.

Метаболизируется путем глюкуронирования в печени.

Выводится с желчью в кишечник, деглюкуронируется и реабсорбируется ($T_{1/2}$ на фоне курсового введения может удлиниться до 12 ч). Выводится почками — 90%, в неизмененном виде — менее 1%. Не удаляется при гемодиализе.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия.
- Синусовая тахикардия (в т.ч. при тиреотоксикозе).
- Наджелудочковая тахикардия.
- Мерцательная тахикардия.
- Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.
- Инфаркт миокарда (систолическое АД — более 100 мм рт. ст.).
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Субаортальный стеноз.
- Пропалс митрального клапана.
- Эссенциальный тремор.
- Алкогольная абстиненция (ажитация и дрожание).
- Феохромоцитомы (в составе комбинированной терапии).
- Мигрень (профилактика приступов).
- Вазомоторные симптомы при менопаузе.
- Диффузно-токсический зоб и тиреотоксический криз (при непереносимости тиреостатических ЛС).

Способ применения и дозы

При артериальной гипертензии начальная доза — по 80 мг 2 р/сут **внутри**, поддерживающая — 160—320 мг. Пролонгированные формы: 80 мг 1 р/сут, при необходимости повышают до 120—160 мг/сут однократно под контролем АД.

При аритмиях — по 10—30 мг 3—4 р/сут, при субаортальном стенозе — по 20—40 мг 3—4 р/сут. При портальной гипертензии, стенокардии, мигрени, возбуждении, треморе начальная доза — по 40 мг 2—3 р/сут, поддерживающая — 160, 120—240, 80—160, 80—120, 80—160 мг/сут соответственно. При феохромоцитоме — 30—60 мг/сут в течение 3 дней (перед операцией).

В/в при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма, тиреотоксическом кризе, острой ишемии препарат вводят струйно, медленно, в начальной дозе 1 мг (1 мл 0,1% раствора), затем через 2 мин вводят ту же дозу препарата повторно. При отсутствии эффекта в/в введение повторяют до достижения максимальной дозы 10 мг, под контролем АД и ЭКГ. Для родовспоможения и стимулирования родовой деятельности — 20 мг 4—6 раз с промежутками 30 мин (80—120 мг/сут).

В случае **гипоксии плода** дозу уменьшают. Для профилактики послеродовых кровотечений — 20 мг 3 р/сут в течение 3—5 дней.

При нарушении функции печени необходимо снижение доз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пропранололу.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Синусовая брадикардия (ЧСС менее 55/мин).
- Стенокардия Принцметала.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., особенно при инфаркте миокарда).
- Бронхиальная астма (тяжелого течения).
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов (осложненные гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое).
- Период лактации.

С осторожностью назначать:

- во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- синусовая брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- развитие (усугубление) сердечной недостаточности;
- артериальная гипотензия;
- нарушение периферического кровообращения.

Со стороны нервной системы:

- слабость;
- головокружение;
- головная боль;
- сонливость или бессонница;
- ночные кошмары;
- депрессия;
- беспокойство;

- спутанность сознания или кратковременная потеря памяти;
- галлюцинации;
- астенический синдром.

Со стороны органа зрения:

- нарушение остроты зрения;
- уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз);
- кератоконъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- боль в эпигастриальной области;
- тромбоз мезентериальной артерии;
- ишемический колит;
- нарушения функции печени (в т.ч. холестаза).

Со стороны дыхательной системы:

- фарингит;
- кашель;
- одышка;
- бронхо- и ларингоспазм;
- респираторный дистресс-синдром.

Со стороны обмена веществ:

- гипогликемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- зуд;
- обострение псориаза.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгии.

Со стороны половой системы:

- ослабление либидо;
- импотенция;
- болезнь Пейрони.

Аллергические реакции:

- лихорадка.

Передозировка

Симптомы: головокружение, выраженная гипотензия, аритмия, сердечная недостаточность, акроцианоз, судороги, затруднение дыхания, бронхоспазм.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбирующих средств, при нарушении атриовентрикулярной проводимости — в/в вводят 1—2 мг атропина, при низкой эффективности осуществляют постановку временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты I A класса не применяются). Если нет признаков отека легких, в/в вводят плазмозамещающие растворы, при неэффективности — эпинефрин, допамин, добутамин; при сердечной недостаточности — сердечные гликозиды, β-адреномиметики, диуретики, глюкагон; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — ингаляционно или парентерально — β-адреностимуляторы. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Клонидин	Усиление гипотензивного действия
Симпатолитики	Усиление гипотензивного действия
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Гидралазин	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы МАО	Значительное усиление гипотензивного действия
Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты)	Снижение концентрации пропранолола в плазме
Эстрогены	Ослабляют гипотензивное действие
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного эффекта
Нитраты	Усиливают гипотензивное действие
Лидокаин	Тормозит выведение лидокаина
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Нифедипин	Значительное снижение АД
Норэпинефрин	Резкий подъем АД
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Верапамил, дилтиазем	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Антациды	Понижение концентрации пропранолола в плазме крови
Фенотиазины	Повышение концентрации пропранолола в плазме крови

Синонимы

Анаприлин (Беларусь), Анаприлин (Латвия), Анаприлин (Россия), Анаприлин (Украина), Апо — Пропранолол (Канада), Бэтакеп ТР (Индия), Веро-анаприлин (Россия), Индерал (Вели-

кобритания), Индикардин (Иордания), Ново-Пранол (Канада), Обзидан (Германия), Пропранобене (Австрия), Пропранодолол (Югославия), Пропранолол (Германия), Пропранолол (Дания), Пропранолол (Китай), Пропранолол ретард (Италия), Пропранолола гидрохлорид (Иран)

Пророксан (Progoxan)

α -адреноблокаторы

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 1%

Табл. 0,015 г

Механизм действия

Блокирует постсинаптические α_1 - и пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Обладает периферическим и центральным действиями.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное, седативное, антиагостинентное, противозудное действия. Ослабляет передачу адренергических сосудосуживающих импульсов, устраняет спазм и расширяет периферические сосуды, особенно артериолы и прекапилляры.
- Подавляет возбудимость диэнцефальных структур мозга и регулирует тонус симпатoadренальной системы.

Показания

- Морская и воздушная болезнь (профилактика).
- Абстинентный синдром (морфинный и алкогольный).
- Профилактика симпатoadренальных кризов с высоким АД при диэнцефальном синдроме.
- Синдром Меньера.
- Аллергические дерматозы (в качестве симптоматического средства).

Способ применения и дозы

Внутрь. Для профилактики кризов: взрослым — внутрь по 15—30 мг 2—3 р/сут, детям — 2—3 р/сут, дозу подбирают в зависимости от возраста. Для профилактики синдрома укачивания — 15—30 мг за 30—40 мин до поездки. При бессоннице и зудящих дерматозах — внутрь, 15—30 мг перед сном.

Для купирования диэнцефальных и гипертонических кризов: взрослым — по 2—3 мл 1% раствора п/к или в/м, детям — 1—2 мл 1% раствора в/м.

При морфинной абстиненции — 45 мг 3 р/сут в течение 5 дней, алкогольной — 3 мл 1% раствора п/к или в/м 3 р/сут.

Высшие дозы для приема внутрь: разовая — 60 мг, суточная — 180 мг, парентерально: разовая — 45 мг, суточная — 90 мг.

Противопоказания

- Тяжелые формы церебрального атеросклероза.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. в анамнезе).
- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 6 мес).

С осторожностью назначать:

- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- брадикардия;
- у предрасположенных пациентов — приступы стенокардии.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, гипотония, ортостатический коллапс.

Лечение: дезинтоксикационная терапия, введение вазоконстрикторов.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Нейролептики (производные фенотиазина, бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, тиоксантена)	Усиление гипотензивного действия
Новокаинамид	Снижение ударного выброса

Синонимы

Пирроксан (Россия)

Пууролаза (Purolaza)

Экспериментальное производство медико-биологических препаратов ГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ» (Россия)

Проурокиназа рекомбинантная (Prourokinase recombinant)

Фибринолитики (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска и состав

Пор. лиоф. для приготовления инфуз. р-ра, содержащий 2 000 000 МЕ (23,5 мг) проурокиназы рекомбинантной

Особенность химической структуры

Сериновая протеаза, представляющая собой однопептидную молекулу с молекулярной массой

54,000 Да, состоящую из двух полипептидных цепей с молекулярными массами 17,000 и 29,000 Да, которые соединены дисульфидным мостиком.

Механизм действия

Проурокиназа рекомбинантная специфически катализирует превращение плазминогена в плазмин — протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки.

Показания

- Острый инфаркт миокарда (Пууролазу применяют в качестве тромболитического средства при окклюзии коронарных сосудов).

Способ применения и дозы

В/в, в дозе 8 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюс + 6 000 000 МЕ инфузия в течение 60 мин) и как можно раньше от момента возникновения клинической симптоматики.

Содержимое одного флакона (2 000 000 МЕ) разводится в 20 мл изотонического раствора NaCl и вводится болюсно. Содержимое трех флаконов (6 000 000 МЕ) разводится в 100 мл изотонического раствора NaCl и вводится в/в капельно за 60 мин.

Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

При поступлении больного рекомендуется одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и гепарина.

Ацетилсалициловая кислота: начальная доза — 300 мг, далее — 100 мг/сут в течение длительного времени после перенесенного инфаркта.

Гепарин: сразу болюс в/в 60 ед/кг, но не более 4000 ед. Далее в течение 24—48 ч инфузия 1000 ед/ч под контролем АЧТВ каждые 3 ч до повышения АЧТВ в 2—2,5 раза выше исходных значений.

Противопоказания

- Желудочно-кишечные кровотечения давностью до 4 нед.
- Обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4 нед.
- Внутричерепные или внутриспинномозговые вмешательства давностью до 8 нед.
- Травма головы давностью до 4 нед.
- Реанимационные мероприятия, потребовавшие интенсивного прямого массажа сердца, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин, связанную с данным случаем.
- Заболевания печени с выраженным нарушением системы гемостаза.
- Пункция некомпенсируемых сосудов (v. subclavia).
- Диабетическая геморрагическая ретинопатия.
- Предшествующий геморрагический инсульт.
- Систолическое АД $\geq$ 180 мм рт. ст. или диастолическое АД $\geq$ 110 мм рт. ст., рефрактерное к лечению.

- Кардиогенный шок (IV класс недостаточности кровообращения по Коллипу).
- Подозрение на расслоение аневризмы аорты.
- Септический эндокардит.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии

- При применении Пулолазы возможно возникновение кровотечений. При развитии местных кровотечений (например, из мест пункций, десен и т.п.), как правило, дополнительных вмешательств не требуется. При развитии серьезных осложнений — внутренних кровотечений (снижения Hb более чем на 3 г/%) или геморрагического инсульта требуется немедленная остановка введения препарата и при необходимости переливание крови.

Передозировка

Симптомы: геморрагические осложнения.

Лечение: небольшие кровотечения могут быть остановлены без прекращения введения

Пулолазы путем временного отключения инфузии гепарина с дополнительным контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). При возникновении жизнеугрожающих кровотечений введение препарата следует остановить и назначить свежезамороженную плазму или цельную кровь. При необходимости для нейтрализации эффекта проурокиназы можно ввести антифибринолитическое средство, например трасилол, гордокс, аминокапроновую или транексамовую кислоту.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиагреганты, оральные антикоагулянты	Повышается риск кровотечений

Регистрационное удостоверение:

Р № 000028/01-2000

Р

Рамиприл (Ramipril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Капс. 1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг

Табл. 1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг

Механизм действия

Конкурентно ингибирует активность АПФ, что приводит к снижению скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Основные эффекты

- В результате уменьшения концентрации ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина и прямое снижение секреции альдостерона.
- Благодаря сосудорасширяющему действию, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), давление заклинивания в легочных капиллярах (преднагрузку) и сопротивление в легочных сосудах, повышает минутный объем сердца и толерантность к физической нагрузке.
- Гипотензивный эффект развивается примерно через 1—2 ч, достигает максимума в пределах 3—6 ч, продолжается не менее 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — 50—60%, прием пищи не влияет на степень всасывания, но уменьшает его скорость. TC_{max} — 2—4 ч.

В печени **метаболизируется** с образованием активного метаболита рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) и неактивных метаболитов. TC_{max} рамиприлата — 2—4 ч. Связь с белками плазмы для рамиприла — 73%, рамиприлата — 56%. $T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч; для рамиприлата $T_{1/2}$ — 13—17 ч.

Выводится с мочой (60%) и с фекалиями (40%), в т.ч. в виде метаболитов. При почечной недостаточности увеличивается $T_{1/2}$, понижается экскреция.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность.
- Состояние после инфаркта миокарда.

Способ применения и дозы

Внутрь. При артериальной гипертензии начальная доза — 2,5 мг однократно, утром, при длительной терапии — 2,5—20 мг/сут в 1—2 приема. При сердечной недостаточности в постинфарктном периоде в начальной дозе — по 2,5 мг 2 р/сут, при неэффективности — по 5 мг 2 р/сут. При выраженной гипотензии или на фоне диуретиков — по 1,25 мг 2 р/сут. При почечной недостаточности начальная доза составляет 1/4 обычной, с постепенным увеличением до 5 мг/сут (не более).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к рамиприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Выраженная гиперкалиемия.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- при ангионевротическом отеке в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ;
- при наследственном или идиопатическом ангионевротическом отеке;
- при аортальном стенозе;
- при цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточности мозгового кровообращения);
- при одновременном применении препаратов, которые могут вызвать повышение уровня калия в крови (индометацин, циклоспорин, калийсберегающие диуретики, препараты калия).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотония;
- ортостатический коллапс;
- тахикардия;
- аритмии;
- боль в груди (редко).

Со стороны системы крови:

- гемолитическая анемия;
- миелодепрессия;
- панцитопения;
- тромбоцитопения;
- эозинофилия;
- агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек, в т.ч. протеинурия, олигурия, отеки.

Со стороны половой системы:

- импотенция.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- парестезии;
- бессонница;
- сонливость;
- невралгия;
- нейропатия;
- тремор;
- редко — цереброваскулярные нарушения.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Со стороны органа слуха:

- снижение слуха.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- диспепсия;
- анорексия;
- панкреатит;
- гастроэнтерит;
- холестатическая желтуха;
- фульминантный некроз печени с летальным исходом;
- изменение уровня трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- бронхоспазм;
- одышка;
- фарингит;
- синусит;
- ринит;
- трахеобронхит;
- ларингит;
- дисфония.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек.

Со стороны обмена веществ:

- повышение содержания мочевины, креатинина;
- гиперкалиемия;
- повышение титра антинуклеарных тел.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгии;
- артрит.

Со стороны кожи и ее производных:

- пруриго;
- мультиформная эритема;
- фотосенсибилизация.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного равновесия, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: уменьшение дозы или полная отмена препарата, промывание желудка, проведение мероприятий по увеличению объема циркулирующей крови, симптоматическая терапия (эпинефрин, гидрокортизон), антигистаминные средства.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Средства, оказывающие миелодепрессивное действие	Повышение риска развития нейтропении и/или агранулоцитоза
β-блокаторы	Усиление гипотензивного действия
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
Препараты сульфаниламочевины	Повышение выраженности гипогликемического действия
Инсулин	Повышение выраженности гипогликемического действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Опиоидные анальгетики	Усиление гипотензивного действия
Поваренная соль	Снижение гипотензивного действия
Препараты лития	Повышение плазменного уровня
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Прокаинамид	Повышение риска развития лейкопении
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Дигоксин	Повышение плазменного уровня
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия
Этанол	Усиление угнетающего действия на ЦНС

Синонимы

Тритаце (Германия), Корприл (Индия)



**Рениприл
(Renipril)**

Фармстандарт Лексредства (Россия)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Ингибирует АПФ, способствующий переходу ангиотензина I в ангиотензин II, уменьшает секрецию альдостерона, что приводит к устранению спазма и расширению периферических артерий. Продолжительность действия после однократного приема составляет около 24 ч.

Основные эффекты

- Снижает АД.
- Уменьшает пред- и постнагрузку на миокард при сердечной недостаточности.
- Улучшает кровообращение в малом круге и функцию дыхания.
- Снижает сопротивление в сосудах почек, что способствует нормализации в них кровотока.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывается** до 60% препарата, прием пищи не влияет на усвоение. $C_{\max}$ в сыворотке достигается через 3—4 ч. В организме эналаприла малеат **гидролизруется** до эналаприлата.

Показания

- Артериальная гипертензия всех степеней тяжести, в т.ч. реноваскулярная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией ЛЖ.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

При монотерапии артериальной гипертензии — начальная доза 5 мг 1 р/сут. При отсутствии эффекта через 1—2 нед дозу повышают на 5 мг. После приема первой дозы препарата больные должны находиться под медицинским наблюдением в течение 2—3 ч, пока не стабилизируется АД. При необходимости постепенно увеличивают дозу на 2,5—5 мг за 1—2 приема. Максимальная суточная доза препарата — 40 мг. Через 2—3 нед переходят на поддерживающую дозу — 10—40 мг/сут, разделенную на 1—2 приема.

При умеренной гипертензии средняя суточная доза составляет 10 мг. Реноваскулярная гипертензия: начальная доза — 2,5—5 мг/сут; максимальная суточная доза — 20 мг.

При хронической сердечной недостаточности начальная доза — 2,5 мг 1 р/сут, затем дозу увеличивают на 2,5—5 мг через каждые 3—4 дня в соответствии с клинической картиной до максимально переносимой дозы (в зависимости от АД), но не выше 40 мг/сут однократно или в 2 приема. У больных с низким систолическим давлением (менее 110 мм рт. ст.) терапию следует начинать с дозы 1,25 мг. Подбор дозы должен проводиться в течение 2—4 нед. Средняя поддерживающая доза — 5—20 мг/сут в 1—2 приема. Длительность лечения зависит от эффективности терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые нарушения почечной функции (клиренс креатинина менее 0,5 мл/сек, уровень креатинина сыворотки выше 3 мг/100 мл или 265 мкмоль/л, ангионевротический отек в анамнезе, анурия).
- Печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 14 лет.

Побочные эффекты

- Редко возникают — повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, боли в области сердца, сердцебиение, сухой кашель, затруднение дыхания, повышение в крови уровня калия, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз печени, изменение картины периферической крови (нейтропения), мышечные спазмы, кожные высыпания, ангионевротический отек.
- Крайне редко — ортостатическая гипотензия.
- Рениприл в целом хорошо переносится и в большинстве случаев не вызывает побочных реакций, требующих отмены препарата.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС, барбитураты, препараты производных тиазина, алкоголь	Резкое снижение АД
Анальгетики и НПВС	Снижение эффекта рениприла
Цитостатики, иммунодепрессанты и кортикостероиды	Лейкопения
Калийсберегающие диуретики и/или препараты калия	Гиперкалиемия
ЛС, содержащие теофиллин	Снижение их эффекта

Регистрационное удостоверение:

Р № 000084/01-2000



**Рениприл ГТ
(Renipril HT)**

Фармстандарт Лексредства (Россия)

Эналаприла малеат/гидрохлоротиазид
Ингибиторы АПФ и диуретик

Форма выпуска и состав

Табл. 10 мг эналаприла малеата и 12,5 мг гидрохлоротиазида

Механизм действия

Эналаприла малеат ингибирует АПФ, способствующий переходу ангиотензина I в ангиотензин II, уменьшает секрецию альдостерона, что приводит к устранению спазма и расширению периферических артерий. Гидрохлоротиазид оказывает умеренное диуретическое действие за счет выделения ренина, способствует выведению с мочой ионов калия, натрия, хлора. Уменьшение содержания ионов натрия в сосудистой стенке сосудов приводит к их расширению и уменьшает чувствительность к сосудосуживающим влияниям.

Основные эффекты

- Гидрохлоротиазид и эналаприла малеат в сочетании оказывают более сильное гипотензивное действие, чем эти компоненты по отдельности.
- Уменьшаются потери калия.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывается** до 60% препарата, прием пищи не влияет на усвоение. $C_{\max}$ эналаприла в сыворотке достигается через 3—4 ч, гидрохлоротиазида — через 1—2 ч. Эффект сохраняется от 12 до 24 ч. В организме эналаприла малеат гидролизруется до эналаприлата. $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида — 6—10 ч, связывание с белками — 40—65%, биотрансформации не подвергается, **выводится** через почки.

Показания

- Артериальная гипертония всех степеней тяжести.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Доза препарата и продолжительность лечения обычно определяется врачом. Начальная доза препарата составляет 1—2 табл. 1 р/сут. Дозу препарата следует всегда корректировать в зависимости от индивидуальной реакции больного на проводимую терапию. Суточная доза не должна превышать 4 табл. Если пациент уже получает диуретики, рекомендуется отменить лечение или уменьшить дозу диуретиков по крайней мере за 2—3 дня до начала терапии препаратом, чтобы предупредить резкое снижение АД.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые нарушения почечной функции (клиренс креатинина менее 0,5 мл/сек, уровень креатинина сыворотки выше 3 мг/100 мл или 265 мкмоль/л).
- Анурия.
- Печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 14 лет).

Побочные эффекты

- Кожные высыпания; тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, головная боль, головокружение, сухой кашель, редко — обмороки, ангиальные боли, затруднение дыхания, повышение в крови уровня мочевины, креатина, трансаминаз.
- Побочные явления обычно слабо выражены, имеют преходящий характер и, как правило, не требуют отмены препарата.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Гипотензивные ЛС, барбитураты, препараты лития, трициклические антидепрессанты, производные тиазина, алкоголь	Резкое снижение АД
Анальгетики и НПВС	Снижают эффект Рениприла ГТ
Цитостатики, иммунодепрессанты и глюкокортикоиды	Лейкопения

Регистрационное удостоверение:

Р № 000156/01-2000

Рилменидин (Rilmenidine)

Агонисты имидазолиновых рецепторов
(антигипертензивные средства центрального действия)

Форма выпуска

Табл. 1 мг

Механизм действия

Избирательно связывается с имидазолиновыми рецепторами (I1) мозговых вазомоторных структур и почек. Связывание с имидазолиновыми рецепторами ингибирует симпатомиметическую активность, что приводит к снижению АД за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов.

Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч после приема в дозе 1 мг/сут.

Основные эффекты

- Оказывает дозозависимое гипотензивное действие на систолическое и диастолическое АД в положении лежа и стоя.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро **всасывается** (прием пищи на скорость и полноту абсорбции прак-

тически не влияет). $C_{\max}$ (3,5 нг/мл) определяется через 1,5—2 ч после однократного приема 1 мг, **биодоступность** — 100%.

Связь с белками плазмы — менее 10%.

Метаболизму подвергается незначительная часть препарата (метаболиты фармакологически не активны).

Выводится в основном почками — 65% в неизменном виде. Почечный клиренс составляет 2/3 от общего. $T_{1/2}$ — около 8 ч, не зависит от дозы и длительности приема.

У пожилых больных (старше 70 лет) $T_{1/2}$ увеличивается до 13 ч. У больных с печеночной недостаточностью период полувыведения — 12 ч, у больных с выраженной недостаточностью функции почек (КК — 15 мл/мин) — до 35 ч. Выделяется с грудным молоком.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Препарат принимают **внутрь**.

Рекомендуемая доза составляет 1 мг (1 табл.) однократно (1 р/сут), утром, во время приема пищи. Если АД снижается недостаточно после одного мес лечения, дозу увеличивают до 2 мг/сут (утром и вечером).

При хронической почечной недостаточности (КК больше 15 мл/мин) не требуется проводить коррекцию дозы. Можно применять у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета. Лечение должно быть длительным.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к рилменидину.
- Депрессия.
- Тяжелая недостаточность функции почек (КК менее 15 мл/мин).
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст (отсутствует достаточный клинический опыт).

Предостережения, контроль терапии

- Не влияет на возможность вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Если препарат назначают в дозах, превышающих терапевтические, или в сочетании с лекарственными препаратами, угнетающими деятельность ЦНС, следует предупредить водителей и пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, о возможной сонливости.
- Отмена препарата не приводит к развитию синдрома отмены.
- Во время лечения не рекомендуется прием этанола.

- Не рекомендуется одновременное назначение с ингибиторами МАО.
- При КК выше 15 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется.
- Для пациентов с недавними сосудистыми заболеваниями (инсульт, инфаркт миокарда) назначение препарата требует периодического медицинского контроля.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- астенический синдром;
- бессонница;
- сонливость;
- чрезмерная утомляемость при нагрузке;
- чувство страха (редко);
- депрессия (редко);
- судороги (редко).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- в единичных случаях — ортостатическая гипотензия, похолодание конечностей.

Со стороны пищеварительной системы:

- боль в эпигастрии;
- сухость во рту;
- диарея;
- тошнота;
- запоры.

Аллергические реакции

- кожная сыпь;
- зуд.

Другие эффекты:

- периферические отеки;
- приливы.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД и психические нарушения.

Лечение: промывание желудка и проведение симптоматической терапии. Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антигистаминные препараты	Усиление десенсибилизирующего эффекта
Вазодилататоры	Усиление гипотензивного действия
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы МАО	Фармацевтическая несовместимость
Препараты, снижающие внимание	Усиление сонливости
Трициклические антидепрессанты	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Альбарел (Венгрия), Тенаксум (Франция)

Риодипин (Riodipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа

Форма выпуска

Р-р д/ин. 0,01%

Табл. 10 мг

Особенность химической структуры

Производные дигидропиридина.

Механизм действия

Блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки и тромбоциты.

Основные эффекты

- Обладает гипотензивным, антиангинальным, спазмолитическим действиями.
- Вызывает расслабление гладкой мускулатуры стенок периферических артерий и коронарных сосудов, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов. В ответ на гипотензию может развиваться умеренная рефлекторная тахикардия (после стабилизации АД ЧСС нормализуется).
- Проявляет антагонизм по отношению к ангиотензину, понижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Понижает постнагрузку, улучшает кровоснабжение миокарда, обладает антиоксидантными свойствами.
- Практически не влияет на возбудимость синоатриального узла, на проводимость атриовентрикулярного узла, сократимость миокарда.
- Предупреждает индуцированное брадикардией повышение проницаемости кровеносных сосудов и блокирует реакцию сосудов на гистамин (ангиопротективная активность).
- Антиагрегантное действие проявляется в подавлении способности тромбоцитов к адгезии и агрегации, улучшении реологических свойств крови и уменьшении вероятности тромбообразования.
- Начало эффекта — через 20—30 мин, продолжительность действия — 6 ч, гипотензивный эффект развивается к концу 1 нед лечения, стабилизируется через 2—3 нед.

Фармакокинетика

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ.

Биодоступность составляет 65—75%, связь с белками плазмы — 92—98%. Действие препарата начинается через 20—30 мин после приема и продолжается около 6 ч. TC_{max} — 60—120 мин.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 2 ч. **Выводится** почками в виде метаболитов (80%) и кишечником (20%).

Показания

Для приема внутрь:

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия напряжения.

Для парентерального применения:

- Гипертонический криз.
- Острый инфаркт миокарда (при наличии противопоказаний к назначению нитратов).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, по 20—30 мг 3 р/сут; максимальная суточная доза — 150 мг.

В/в: струйно — 1 мг (10 мл 0,01% раствора) в 10 мл 0,9% раствора NaCl в течение 5 мин; капельно — 4 мг однократно.

При инфаркте миокарда проводят длительную (5—50 ч) непрерывную инфузию, при средней скорости инфузии в первые сутки 8,3 мкг/мин (5—41 мкг/мин). Раствор вводят больным в положении лежа, под контролем АД и ЭКГ.

Противопоказания

- Острая левожелудочковая недостаточность.
- Артериальная гипотензия (АД ниже 110/60 мм рт. ст.).
- Кардиогенный шок.
- Тахикардия.
- Аритмии.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Парентеральное введение рекомендуется проводить в положении лежа, под контролем АД, ЭКГ.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- отеки голеней;
- снижение АД;
- покраснение кожи лица (особенно при парентеральном введении).

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия;
- тошнота;
- запор;
- абдоминальные боли;
- атония кишечника.

Передозировка

Симптомы: гипотензия, коллапс.

Лечение: симптоматическая терапия: восстановление сердечной деятельности, водно-элек-

тролитного баланса, введение вазоконстрикторов (при необходимости).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
Верапамил	Усиление гипотензивного действия
Др. гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного действия
Циметидин	Усиление гипотензивного действия
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Форидон (Россия), Форидон (Латвия)

С

**Селемицин
(Selemicin)****Медокеми Лтд (Кипр)**

Амикацин (Amikacin sulfate)

Антибиотики, аминогликозиды III поколения

Форма выпускаР-р ∂ /ин. 500 мг/2 мл во фл. № 100**Основные эффекты**

- Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia stuarti*, *M. tuberculosis*), микроорганизмов (в т.ч. устойчивых к пенициллину, гентамицину и тобрамицину).

Показания

- Сепсис.
- Посттравматический и послеоперационный менингит.
- Инфекционный эндокардит.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции.
- Остеомиелит.
- Нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную).
- Диабетическая стопа.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Раневая и ожоговая инфекция.
- Инфекции костей и суставов.
- Лихорадка у пациентов с нейтропенией.
- Туберкулез (препарат II ряда).

Способ применения и дозы

В/в или **в/м**: 15—20 мг/кг на 1—2 введения. При тяжелых, угрожающих жизни инфекциях доза повышается до 20—30 мг/кг/сут. При отеках, асците и ожирении рассчитывать дозу по «сухому» весу. Максимальная доза — 1,5 г/сут. Средняя продолжительность лечения при в/в введении — 3—7 дней, при в/м — 7—10 дней.

Для новорожденных и недоношенных детей начальная доза — 10 мг/кг массы тела, последующая — 7,5 мг/кг через каждые 12 ч.

Продолжительность лечения не должна превышать 10 дней.

Для терапии тяжелых госпитальных и хирургических инфекций рекомендуется комбинация с цефалоспоридами III поколения, которые увеличивают спектр и силу антимикробной активности в отношении большинства грамотрицательных штаммов.

Болюсное введение Селемицина 1 р/сут создает более высокие «немедленные пики концентрации» препарата, что ускоряет и повышает его антимикробную активность.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Неврит слухового нерва.
- Беременность.

Побочные эффекты

- Нарушения слуха и равновесия.
- Поражение почек.
- Головная боль.
- Тошнота.
- Рвота.
- Изменения клеточного состава периферической крови.
- Повышение активности печеночных трансаминаз.
- Гипербилирубинемия.
- Аллергические реакции (кожный зуд, крапивница).

Регистрационное удостоверение:**П № 011383/01-1999 от 08.09.1999****Симвастатин
(Simvastatin)**

Статины (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг; 10 мг; 20 мг; 40 мг

Механизм действия

Активный метаболит симвастатина ингибирует 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) — фермент, катализирующий реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалонат представляет собой ранний этап синтеза

холестерина, то применение симвастатина приводит к снижению его продукции печеночными клетками.

Основные эффекты

- Снижение содержания триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и общего холестерина в плазме крови, повышение концентрации ЛПВП и уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП и общий холестерин/ЛПВП.
- Начало действия — через 2 нед от начала приема, максимальный терапевтический эффект — через 4—6 нед. При прекращении терапии содержание холестерина возвращается к исходному уровню.

Фармакокинетика

Абсорбция — высокая. После перорального приема $T_{\max}$ — 1,3—2,4 ч. Затем концентрация в крови снижается (на 90% через 12 ч). Связь с белками плазмы — 95%.

Метаболизируется в печени, подвергается биотрансформации «первого прохождения» через печень (в основном гидролизуется в свою активную форму — β -гидроксикислоту, обнаружены и др. активные и неактивные метаболиты). $T_{1/2}$ активных метаболитов составляет 1,9 ч.

В основном **выводится** с каловыми массами (60%) в виде метаболитов. Около 10—15% выводится почками в неактивной форме.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия IIa и IIb типа (при неэффективности диетотерапии у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза).
- Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия при отсутствии эффекта от специальной диеты и физической нагрузки.
- Профилактика инфаркта миокарда (для замедления прогрессирования коронарного атеросклероза), инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения.

Способ применения и дозы

Внутрь, однократно, вечером.

При легкой или умеренной гиперхолестеринемии начальная доза — 5 мг, при выраженной гиперхолестеринемии — 10 мг/сут; при необходимости дозу можно увеличить не ранее чем через 4 нед; максимальная суточная доза — 80 мг.

При ИБС начальная доза — 20 мг; при необходимости ее постепенно увеличивают через каждые 4 нед до 40 мг. Если содержание ЛПНП менее 75 мг/дл (1,94 ммоль/л), содержание общего холестерина — менее 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), дозу препарата необходимо уменьшить.

У пациентов с **хронической почечной недостаточностью** (КК менее 30 мл/мин) или получающих циклоспорин, фибраты, никотинамид,

начальная доза — 5 мг, максимальная суточная доза — 10 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная недостаточность.
- Острые заболевания печени.
- Повышение активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза.
- Беременность.
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом лечения необходимо проводить исследование функции печени (контролировать активность «печеночных» трансаминаз каждые 6 нед в течение первых 3 мес, затем каждые 8 нед в течение первого года, затем 1 раз в полгода).
- Пациентам, получающим симвастатин в суточной дозе 80 мг, функцию печени контролируют 1 раз в 3 мес. В тех случаях, когда содержание трансаминаз нарастает (превышение в 3 раза верхней границы нормы), лечение отменяют.
- У больных с миалгией, миастенией и/или выраженным повышением активности креатинфосфокиназы лечение препаратом прекращают.
- Симвастатин (как и др. ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) не следует применять при повышенном риске возникновения рабдомиолиза и почечной недостаточности (вследствие тяжелой острой инфекции, артериальной гипотензии, большой хирургической операции, травмы, тяжелых метаболических нарушений).
- Отмена гиполипидемических средств во время беременности не оказывает существенного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.
- В связи с тем что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы тормозят синтез холестерина, а холестерин и др. продукты его синтеза играют существенную роль в развитии плода, включая синтез стероидов и клеточных мембран, симвастатин может оказывать неблагоприятное воздействие на плод при назначении его беременным женщинам (женщины репродуктивного возраста должны избегать зачатия).
- Если в процессе лечения возникает беременность, препарат должен быть отменен, а женщина предупреждена о возможной опасности для плода.
- Симвастатин не показан в случаях гиперлипопротеинемий I, IV и V типов.
- Симвастатин эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.
- До начала и во время курса лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете.
- В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время следующей дозы, дозу удваивать не следует.

- Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью лечение проводят под контролем функции почек.
- Пациентам рекомендуется немедленно сообщать о необъяснимых болях в мышцах, вялости или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия (тошнота, рвота, гастралгия, абдоминальные боли, запоры или диарея, метеоризм);
- гепатит;
- желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз, ЩФ;
- острый панкреатит (редко);
- нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- повышение активности КФК;
- миопатия (миалгия, мышечная слабость);
- редко — рабдомиолиз;
- артралгия;
- артрит.

Со стороны нервной системы:

- астенический синдром;
- головокружение;
- головная боль;
- бессонница;
- судороги;
- парестезии;
- периферическая нейропатия.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- эозинофилия;
- увеличение СОЭ;
- анемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- гиперемия;
- сыпь;
- зуд;
- алопеция;
- фотосенсибилизация.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- ангионевротический отек;
- волчаночноподобный синдром;
- васкулит;
- лихорадка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- «приливы» крови к лицу;
- одышка;
- сердцебиение.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны мочевыделительной системы:

- острая почечная недостаточность.

Передозировка

Лечение: при передозировке показана симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта и повышение риска кровотечений
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови
Цитостатики	Повышение риска развития рабдомиолиза
Противогрибковые ЛС (кетоконазол, итраконазол)	Повышение риска развития рабдомиолиза
Фибраты	Повышение риска развития рабдомиолиза
Никотиновая кислота (в высоких дозах)	Повышение риска развития рабдомиолиза
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития рабдомиолиза
Эритромицин	Повышение риска развития рабдомиолиза
Кларитромицин	Повышение риска развития рабдомиолиза
Ингибиторы протеаз	Повышение риска развития рабдомиолиза
Колестирамин и колестипол	Снижение биодоступности симвастатина; применение симвастатина возможно через 4 ч после приема данных препаратов, при этом отмечается аддитивный эффект

Синонимы

Зокор (Нидерланды), Симвакард (Чешская Республика), Симвастатин (Венгрия), Симвор (Индия), Симгал (Чешская Республика), Симло (Индия)



**Симвор
(Simvor)**

Ранбакси Лаборатории Лтд (Индия)

Симвастатин (Simvastatin)
Статины (гиполипидемические ЛС)

Форма выпуска

Табл., п.о., 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Снижает содержание триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности и общего холестерина в плазме, повышает содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП и общий холестерин/ЛПВП.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия IIa и IIb типа (при неэффективности диетотерапии у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза).
- Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.
- Гиперлиппротеинемия, не поддающаяся коррекции специальной диетой и физической нагрузкой.

Способ применения и дозы

Внутрь, однократно, вечером. Симвор эффективен как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.

Гиперхолестеринемия (ГХ): легкая или умеренная — начальная доза 5 мг/сут; выраженная ГХ — начальная доза 10 мг/сут; при необходимости можно увеличить не ранее чем через 4 нед. Максимальная доза — 80 мг/сут.

ИБС: начальная доза 20 мг/сут; при необходимости ее постепенно увеличивают через каждые 4 нед до 40 мг/сут. Дозу необходимо уменьшить в случае, если содержание ЛПНП менее 75 мг/дл (1,94 ммоль/л), а содержание общего холестерина — менее 140 мг/дл (3,6 ммоль/л).

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или получающих циклоспорин, фибраты, никотинамид, начальная доза составляет 5 мг/сут, максимальная доза — 10 мг/сут. На фоне иммуносупрессивной терапии начальная доза — 5 мг/сут, максимальная доза — 5 мг/сут.

Предостережения, контроль терапии

- Перед лечением рекомендуется провести (и затем периодически повторять) исследование функции печени. При повышении трансаминаз более чем в 3 раза препарат следует отменить.

С осторожностью назначать:

- пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Регистрационное удостоверение:

П № 011797/01- 2000 от 24.03.2000



Форма выпуска и состав

Табл. № 20; № 100

Р-р д/ин. в амп. 4 мл, № 5

1 табл. содержит: соталола гидрохлорид 80 мг или 160 мг;

1 мл р-ра содержит: соталола гидрохлорид 10 мг

Механизм действия

СотаГЕКСАЛ® — неселективный гидрофильный β-адреноблокатор, обладающий свойствами антиаритмического препарата III класса.

Не имеет внутренней симпатомиметической активности, не оказывает мембраностабилизирующего действия.

СотаГЕКСАЛ® обладает следующими свойствами:

- замедляет атриовентрикулярную проводимость (отрицательное дромотропное действие);
- снижает возбудимость миокарда желудочков (отрицательное батмотропное действие);
- блокирует калиевые каналы кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала QT на ЭКГ (свойство антиаритмического препарата III класса);
- уменьшает частоту сердечных сокращений (отрицательное хронотропное или брадикардическое действие);
- в малых и средних терапевтических дозах обладает умеренным отрицательным инотропным эффектом и снижает сократительную способность миокарда;
- снижает АД;
- снижает давление в системе воротной вены за счет уменьшения печеночного и мезентериального кровотока;
- уменьшает образование внутриглазной жидкости, что приводит к снижению внутриглазного давления (не противопоказан при глаукоме);
- повышает тонус нижнего сфинктера пищевода;
- участвует в перестройке барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса на иной уровень системного АД;
- уменьшает накопление ионов кальция в ишемизированных кардиомиоцитах (кардиопротективное действие);
- тормозит секрецию паратгормона, а также инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Основные эффекты

- Антиаритмический — сочетание свойств антиаритмического препарата II класса (все β-адреноблокаторы) и III класса по классификации антиаритмических средств Воген—Вильямса.
- Антиадренергический.
- Антиангинальный.
- Кардиопротективный.
- Антигипертензивный.

Фармакокинетика

После перорального приема наблюдается быстрая абсорбция препарата из ЖКТ. Всасывается более 80% принятой дозы. Прием с пищей уменьшает всасывание.

Начало действия наступает через 1 ч после приема. Пик концентрации в плазме крови достигается через 2,5—4 ч и совпадает с достижением пика действия. Постоянная концентрация в

плазме крови устанавливается через 2—3 дня регулярного приема СотаГЕКСАЛА®.

В организме СотаГЕКСАЛА® не связывается с белками крови. Подвергается метаболизму в печени.

Период полувыведения составляет 7—18 ч и увеличивается при почечной недостаточности. СотаГЕКСАЛА® выводится из организма через почки (80%) в виде метаболитов и частично в неизмененном виде. 20% СотаГЕКСАЛА® выводится через печень.

СотаГЕКСАЛА® проникает в грудное молоко.

Т.к. СотаГЕКСАЛА® не проникает через гематоэнцефалический барьер, у него отсутствуют побочные психотропные эффекты, свойственные липофильным β-адреноблокаторам.

Показания

- Суправентрикулярные нарушения ритма сердца (наджелудочковые тахикардии), сопровождающиеся клиническими симптомами, в т.ч. атриовентрикулярные (узловые) пароксизмальные тахикардии, тахикардии при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта, пароксизмальные мерцательные аритмии предсердий.
- Тяжелые симптоматические желудочковые нарушения ритма сердца типа тахикаррий.
- Стенокардия напряжения.
- Гипертоническая болезнь и симптоматическая гипертензия (в виде монотерапии и в комбинации с др. препаратами).

Вспомогательное лечение:

- При гипертрофической кардиомиопатии (для лечения стенокардии при учащенном сердцебиении и обмороках, связанных с гипертрофическим субаортальным стенозом).
- После инфаркта миокарда у больных с клинически стабильным состоянием без признаков дисфункции левого желудочка для снижения летальности и уменьшения риска повторного инфаркта.
- При эссенциальном и старческом дрожании, дрожании при алкогольной абстиненции.
- При состояниях, связанных с повышенной тревожностью и возбудимостью.
- При синдроме пролабирования створок митрального клапана.
- При портальной гипертензии у больных с циррозом печени.
- При недержании мочи, особенно вызванном психоэмоциональным стрессом.
- При первичном и вторичном гиперпаратиреозе.
- Для лечения и профилактики рефлюкс-эзофагита.
- Для купирования симптомов тиреотоксикоза.

Способ применения и дозы

Свойства СотаГЕКСАЛА® как антиаритмического препарата III класса проявляются только

при применении в суточной дозе 160 мг и более. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Разовая начальная доза составляет обычно 40 мг.

Принимать препарат следует 2 р/сут перед едой, запивая небольшим количеством воды.

При необходимости и с учетом переносимости дозу увеличивают до 40 мг на каждый прием, с недельными интервалами, под контролем ЧСС.

Стандартная поддерживающая доза — 80—160 мг 2 р/сут.

У пациентов, получающих общую суточную поддерживающую дозу 160—320 мг, может быть эффективен однократный прием препарата.

Максимально допустимая суточная доза составляет: при угрожающих жизни аритмиях — 640 мг; по другим показаниям — 480 мг.

При пероральном приеме отмена препарата производится в течение как минимум 2 нед, с постепенным уменьшением дозы во избежание развития синдрома отмены.

СотаГЕКСАЛА® в ампулах применяется в/в для экстренного купирования сердечных аритмий.

В/в СотаГЕКСАЛА® вводят в дозе 20 мг (2 мл инъекционного раствора). Инъекцию следует производить медленно, в течение 5 мин, под контролем пульса, кровяного давления и параметров ЭКГ, а также при наличии соответствующего кардиологического оборудования для оказания скорой помощи. Через 20 мин, в зависимости от терапевтического эффекта и состояния пациента, можно медленно ввести препарат повторно со скоростью 1 мг/мин.

Максимальная общая доза составляет 1,5 мг/кг массы тела и может быть введена в течение 5—15 мин.

Пациентам, страдающим почечной недостаточностью, дозу подбирают индивидуально, под контролем показателей клиренса креатинина. При клиренсе креатинина менее 10—30 мл/мин дозу рекомендуется уменьшить в 2 раза, менее 10 мл/мин — в 4 раза.

Противопоказания

- Беременность и грудное вскармливание.
- Синусовая брадикардия.
- Острая сердечная недостаточность (отек легких, кардиогенный шок).
- Тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка и рефрактерная к стандартной медикаментозной терапии (диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры).
- Синдром слабости синусового узла (если не имплантирован искусственный водитель ритма).
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст. (если не имплантирован искусственный водитель ритма).
- Лабильный сахарный диабет.

- Бронхиальная астма и тяжелые формы хронического обструктивного бронхита.
- Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение необходимо проводить под постоянным контролем ЧСС, АД, ЭКГ.
- При пероральном приеме отмена препарата производится постепенно, в течение 2 нед, во избежание развития синдрома отмены.
- Рекомендуется индивидуальное дозирование СотаГЕКСАЛ® при гемодиализе, поскольку препарат выводится из плазмы крови.
- СотаГЕКСАЛ® с осторожностью применяют у пациентов с гиперплазией предстательной железы (под контролем остаточной мочи), т.к. препарат способствует расслаблению детрузора мочевого пузыря.
- СотаГЕКСАЛ® с осторожностью применяют у пациентов, носящих контактные линзы, т.к. возможно уменьшение секреции слезных желез на фоне приема препарата.
- СотаГЕКСАЛ® с осторожностью применяют при феохромоцитоме (только после предварительной терапии α -адреноблокаторами), т.к. без одновременной блокады α -адренорецепторов возможно сильное повышение АД.
- СотаГЕКСАЛ® с осторожностью применяют у пациентов с синдромом Рейно и др. облитерирующими заболеваниями периферических артерий.
- Пациентам, принимающим СотаГЕКСАЛ®, рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя.
- Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, занятым теми видами деятельности, которые требуют повышенного внимания.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- возможны брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- аритмогенный эффект;
- нарушения АВ-проводимости;
- появление симптомов сердечной недостаточности.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- чувство подавленности.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспептические явления;
- сухость во рту.

Со стороны органа зрения:

- крайне редко наблюдаются конъюнктивит, кератоконъюнктивит, синдром «сухого глаза», непереносимость контактных линз.

Со стороны органов дыхания:

- описаны редкие случаи бронхоспазма.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антиаритмические препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ (хинидин, новокаиномид, ди-зопирамид, амиодарон, бепридил)	Возможна пируэтная желудочковая тахикардия
Антагонисты кальциевая (группа дилтиазема, верапамила)	Усиление брадикардического действия
Норадреналин, ингибиторы моноаминоксидазы	Возможно значительное повышение АД
Трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазин, наркотические средства	Риск значительных колебаний АД

Регистрационные удостоверения:

П-8-242 № 013255/01-2001 от 31.07.2001 (табл.)

П-8-242 № 013255/02-2001 от 31.07.2001 (амп.)

Спироприл (Spiralpril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 6 мг

Механизм действия и основные эффекты

См. «Эналаприл».

Пролекарство. В печени из спиропрिला образуется спироприлат, который конкурентно ингибирует АПФ.

Эффект при приеме внутрь развивается через 1 ч, длительность действия — 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция составляет 45%, связь с белками плазмы — 90%. Абсолютная **биодоступность** спироприла — 50%, а спироприлата (основного метаболита) — 70—75%. Кажущийся объем распределения — 25 л. Подвергается быстрому метаболизму (гидролизуется) в печени с образованием активного метаболита спироприлата. $C_{\max}$ спироприла достигается через 45—90 мин, метаболита — 2—3 ч. $T_{1/2}$ первой фазы — 2 ч, второй фазы — 40 ч. **Выводится** почками (44%) и через кишечник (51%) в неизменном виде и в виде метаболита.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Начальная доза — 3 мг 1 р/сут, поддерживающая — 6 мг 1 р/сут. При хорошей переносимости дозу увеличивают до достижения желаемого эффекта. У пациентов с КК = 10—30 мл/мин суточная доза — 3 мг, 30—60 мл/мин — средние терапевтические дозы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к спираприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

См. также «Эналаприл».

В случае назначения на фоне приема диуретиков наблюдение врача за пациентом показано в течение 6 ч после приема первой дозы.

- У пациентов с реноваскулярной гипертензией необходимо систематически контролировать содержание креатинина и мочевины в плазме.
- У пациентов с аутоиммунными заболеваниями необходим регулярный контроль содержания лейкоцитов в крови.
- Назначение на фоне гиперкалиемии следует проводить под контролем концентрации K^+ в плазме.
- При проведении хирургических вмешательств с применением общей анестезии у пациентов, принимающих спираприл, возможно выраженное снижение АД.
- Не рекомендуется назначение пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием полиакринилнитрил-металлилсульфонат-high-flux-мембраны, из-за риска развития реакций гиперчувствительности вплоть до анафилактического шока. Необходимо использовать др. гипотензивный препарат, не ингибитор АПФ, или др. диализную мембрану.

С осторожностью назначать:

- при ангионевротическом отеке в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ;
- при наследственном или идиопатическом ангионевротическом отеке;
- при аортальном стенозе;
- при цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. при недостаточности мозгового кровообращения);
- при ишемической болезни сердца;
- при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. при СКВ, склеродермии);
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при сахарном диабете;
- при гиперкалиемии;
- при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки;
- при состоянии после трансплантации почек;

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при диете с ограничением натрия;
- при состояниях, сопровождающихся уменьшением ОЦК (в т.ч. при диарее, рвоте);
- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

См. также «Эналаприл».

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД;
- ортостатическая гипотензия;
- редко — обморок;
- в единичных случаях — тахикардия, аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда, усиление проявлений недостаточности периферического кровообращения.

Со стороны мочевыделительной системы:

- развитие острой почечной или усиление хронической почечной недостаточности;
- протеинурия.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны нервной системы:

- церебральный инсульт;
- ишемия головного мозга;
- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- при использовании в высоких дозах — бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- холестатическая желтуха;
- запор;
- снижение аппетита;
- стоматит;
- глоссит;
- нарушение или временная потеря вкуса;
- сухость во рту;
- в единичных случаях — кишечная непроходимость.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- легочные инфильтраты;
- бронхоспазм;
- одышка;
- ринорея;
- фарингит;
- дисфония.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- редко — эозинофилия;
- в единичных случаях — агранулоцитоз или панцитопения.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция;
- онихолизис.

Другие эффекты:

- Влияние на плод:
 - нарушение развития почек плода;
 - снижение АД плода и новорожденных;
 - нарушение функции почек;
 - гиперкалиемия;
 - гипоплазия черепа;
 - олигогидрамнион;
 - контрактура конечностей;
 - деформация черепа;
 - гипоплазия легких.

Передозировка

См. также «Эналаприл».

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, коллапс, шок, водно-электролитные расстройства, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: диализ эффективен.

Взаимодействие

См. также «Эналаприл».

Группы и ЛС	Результат
Средства десенсибилизирующей терапии против яда насекомых (при укусах пчел или ос)	Риск развития анафилактических реакций
Инсулин и препараты сульфонилмочевины	Усиление их гипогликемического действия
Опиоидные анальгетики	Усиление гипотензивного эффекта
Прокаинамид	Повышение риска развития лейкопении

Синонимы

Квадроприл (Германия)

Т

**Талинолол
(Talinolol)** β_1 -адреноблокаторы**Форма выпуска**

Табл. 50 мг

Механизм действия и основные эффекты
См. «Атенолол».

- В первые 24 ч после первого приема отмечается уменьшение сердечного выброса и реактивное повышение ОПСС, выраженность последнего в течение 1—3 сут постепенно снижается. Гипотензивный эффект стабилизируется к концу 2 нед лечения.
- Снижает летальность и частоту рецидивов при остром инфаркте миокарда за счет уменьшения зоны некроза и частоты возникновения нарушений сердечного ритма. При применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и на липидный обмен, чем неселективные β -адреноблокаторы.
- Время наступления эффекта составляет 2—4 ч, длительность — до 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция составляет 70—75%, **биодоступность** — 65%, связь с белками плазмы — 10—15%, $T_{1/2}$ — 6—7 ч. Незначительно метаболизируется в печени; **выводится** почками — 50—60% (в неизмененном виде) и с калом. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая; секрция с грудным молоком низкая.

Показания

- Ишемическая болезнь сердца, в т. ч. стенокардия, инфаркт миокарда (в т.ч. вторичная профилактика).
- Артериальная гипертензия, гипертензивный криз (гиперкинетический вариант).
- Нарушения сердечного ритма (в т.ч. при общей анестезии, пролапсе митрального клапана, врожденном синдроме удлиненного интервала QT, инфаркте миокарда без признаков сердечной недостаточности, тиреотоксикозе): синусовая тахикардия, пароксизмальная предсердная тахикардия, наджелудочковая и желудоч-

ковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия.

- Гиперкинетический кардиальный синдром функционального генеза.
- Феохромоцитома (только вместе с α -адреноблокаторами).
- Абстинентный синдром.
- Мигрень (профилактика).
- Тремор.

Способ применения и дозы

Внутрь, перед приемом пищи, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Начальная доза — 100 мг 1—2 р/сут, у больных старше 65 лет — 50 мг; при необходимости дозу повышают на 50 мг, через неделю — до 300 мг/сут.

Для профилактики приступов стенокардии, аритмии, при артериальной гипертензии — внутрь по 100—150 мг 1—2 р/сут.

Для вторичной профилактики инфаркта миокарда — 100—200 мг/сут в 1—2 приема. Лечение начинать в позднем постинфарктном периоде.

В/в — 10 мг, при необходимости введение повторяют через 10 мин до суточной дозы 60 мг (из расчета 1 мг/кг).

При острых нарушениях сердечного ритма — в/в медленно (2 мл/мин) 10 мг, при необходимости введение повторяют через 10 мин. Максимальная суточная доза — 60 мг (в несколько приемов, под контролем ЭКГ).

В остром периоде инфаркта миокарда в первые сутки — в/в 10—20 мг/ч, суммарная доза — 50 мг. Во вторые сутки — 50% дозы первых суток.

Противопоказания

См. «Атенолол».

- Метаболический ацидоз.
- Бронхиальная астма.
- Синдром Рейно.
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов (осложненные гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое).
- Миастения.
- Феохромоцитома (без использования α -адреноблокаторов).

Предостережения, контроль терапии

См. «Атенолол».

Раствор для инъекций содержит 18,6 об. % этанола.

С осторожностью назначать:

- при сахарном диабете;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- в периоде лактации.

Побочные эффекты

См. «Атенолол».

Передозировка

См. «Атенолол».

Взаимодействие

См. также «Атенолол».

Группы и ЛС	Результат
Индукторы микросомального окисления (рифампицин, барбитураты)	Снижение концентрации талинолола в плазме
Сульфасалазин	Снижение концентрации талинолола в плазме
Тиреостатические и утеротонизирующие препараты	Усиление их действия
Циметидин	Увеличение концентрации талинолола в плазме (тормозит метаболизм)

Синонимы

Корданум (Германия)

**Телмисартан
(Telmisartan)**

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Форма выпуска

Табл. 40 мг; 80 мг

Механизм действия

Не проявляет свойств агониста ангиотензиновых рецепторов, не влияет на состояние ионных каналов, участвующих в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Не ингибирует АПФ. Снижает как систолическое, так и диастолическое АД без влияния на частоту пульса. Начало гипотензивного действия — 3 ч, стабильное снижение АД — через 4 нед после начала лечения. Длительность гипотензивного эффекта после разового приема — 24 ч.

Основные эффекты

- Вазодилатирующее и гипотензивное действия.

Фармакокинетика

При пероральном приеме быстро всасывается из ЖКТ.

Биодоступность — 50%. При приеме одновременно с пищей снижение AUC колеблется от 6% (при дозе 40 мг) до 19% (при дозе 160 мг). Спустя 3 ч после приема концентрация в плазме выравнивается независимо от того, принят ли он с пищей или натощак. Связь с белками плазмы — 99,5%. Средние значения кажущегося объема распределения в равновесной стадии — 500 л.

Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. $T_{1/2}$ — более 20 ч.

Выводится через кишечник в неизменном виде. Кумулятивное выведение почками — менее 1%. Общий плазменный клиренс — 1000 мл/мин (почечный кровоток — 1500 мл/мин).

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, 20—40 мг 1 р/сут; при необходимости — 80 мг/сут. При печеночной недостаточности максимальная доза — 40 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Обструкция желчевыводящих путей.
- Детский и подростковый возраст.

Предостережения, контроль терапии

- До и во время лечения необходим мониторинг АД, функции почек, содержания K^+ в плазме.
- ЛС, влияющие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, могут повышать концентрацию мочевины в крови и креатинина в сыворотке у пациентов со стенозом билатеральной почечной артерии или артерии отдельной почки. У больных со сниженным ОЦК (в результате терапии диуретиками) при ограничении потребления соли, при проведении диализа, поносе и рвоте возможно развитие симптоматической гипотензии. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.
- При почечной недостаточности лечение проводят с осторожностью, под контролем концентрации креатинина в плазме.

С осторожностью назначать:

- при двустороннем стенозе почечных артерий;
- при стенозе почечной артерии единственной почки;
- при печеночной и/или почечной недостаточности.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;

- диспепсия;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгия;
- артралгия;
- боль в пояснице.

Со стороны системы крови:

- анемия.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- утомляемость;
- бессонница;
- тревожность;
- депрессия;
- судороги.

Со стороны дыхательной системы:

- инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. фарингит, синусит, бронхит);
- кашель.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- выраженное снижение АД;
- сердцебиение;
- боль в груди.

Со стороны мочевыделительной системы:

- периферические отеки;
- инфекции мочевыводящей системы.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкреатининемия;
- гиперкалиемия;
- гиперурикемия.

Другие эффекты:

- гриппоподобный синдром.

Передозировка

Симптомы: гипотензия.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Диуретики, др. гипотензивные средства	Повышение риска развития артериальной гипотензии
Калийсберегающие диуретики, препараты калия	Повышение риска развития гиперкалиемии
Препараты лития	Повышение концентрации солей лития и дигоксина в сыворотке крови на 20%
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови на 20%

Синонимы

Микардис (Германия), Прайтор (Италия)

Теразозин (Terazosin)

α_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл. 1 мг; 2 мг; 5 мг; 10 мг

Механизм действия и основные эффекты

См. «Доксазозин».

- Вызывает расширение артериол и венул, уменьшает ОПСС и венозный возврат к сердцу, оказывает гипотензивное действие.
- Начало действия через 15 мин (однократная доза), максимальный эффект достигается в течение 2—3 ч при приеме внутрь однократной дозы и до 6—8 нед при регулярном применении.
- Длительность гипотензивного эффекта до 24 ч.
- При длительном применении гипотензивный эффект не сопровождается, как правило, рефлекторной тахикардией. Способствует нормализации липидного обмена.
- При доброкачественной гиперплазии предстательной железы благоприятное действие отмечается через 2 нед, стойкий эффект — через 4—6 нед.

Фармакокинетика

Абсорбция быстрая и высокая, не зависит от приема пищи; **биодоступность** — более 90%. С_{max} достигается через 1 ч. Связь с белками плазмы — 90—94%. **Метаболизируется** в печени с образованием 4 метаболитов, один из которых (пиперазиновое производное теразозина) обладает гипотензивной активностью. T_{1/2} — 12 ч. **Выводится** с желчью (60%) и почками (40%, из них до 10% в неизменном виде). При печеночной недостаточности клиренс снижается.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (симптоматическое лечение).

Способ применения и дозы

Внутрь.

При артериальной гипертензии в начальной дозе — 1 мг/сут, с постепенным увеличением до достижения желаемого эффекта. Поддерживающая доза — 1—10 мг 1 р/сут, максимальная — 20 мг/сут.

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы начальная доза — 1 мг/сут перед сном, с постепенным увеличением до 2—10 мг/сут. Терапевтический эффект отмечается через 2 нед с момента начала лечения. Для достижения стойкого эффекта необходимо 4—6 нед лечения.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Гиперчувствительность.
- Беременность, кормление грудью.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

См. также «Доксазозин».

- Для предотвращения возникновения феномена первой дозы лечение следует начинать с минимально эффективной дозы (1 мг/сут перед сном), после чего пациент должен находиться в постели 6—8 ч.
- В течение 12 ч после приема первой дозы, после увеличения дозы или прерывания терапии следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. от управления транспортными средствами).
- Риск возникновения ортостатической гипотензии (феномен первой дозы) наиболее высок в течение 30—90 мин после приема препарата и повышен у пациентов, одновременно получающих β-адреноблокаторы и диуретики, при уменьшении объема жидкости в организме, гипосолевой диете, а также при возобновлении лечения препаратом после перерыва (несколько дней).
- В случае временного прекращения лечения возобновляют терапию с той же дозы.
- В процессе лечения не изменяется содержание специфического антигена предстательной железы (PSA).
- Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении этанола, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

С осторожностью назначать:

- при ишемической болезни сердца;
- при декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы;
- при почечной/печеночной недостаточности;
- при нарушении мозгового кровообращения;
- при гипертензивной ретинопатии III или IV ст.;
- при сахарном диабете I типа.

Побочные эффекты

См. также «Доксазозин».

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- сердцебиение;
- тахикардия;
- коллапс;
- периферические отеки;
- ортостатическая гипотензия (феномен первой дозы чаще при комбинированной терапии с диуретиками или β-адреноблокаторами).

Со стороны нервной системы:

- астения;

- сонливость.

Со стороны системы крови:

- снижение гематокрита;
- снижение Hb;
- лейкопения.

Со стороны обмена веществ:

- гипоальбуминемия (в результате гемодиализации);
- гипопроотеинемия.

Со стороны органа зрения:

- нарушения четкости зрительного восприятия.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Другие эффекты:

- заложенность носа.

Передозировка

См. «Доксазозин».

Взаимодействие

См. также «Доксазозин».

Группы и ЛС	Результат
Адсорбенты, антациды	Снижение всасывания

Синонимы

Корнам (Словения), Сетегис (Эгис), Теразозин (Канада), Хайтрин (Великобритания)

Тиклопидин (Ticlopidine)

Антиагреганты (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл., п.о., 250 мг

Особенность химической структуры

Производные тиенопиридина.

Механизм действия

Ингибируя фосфолипазу C, приводит к обратному торможению связывания тромбоцитов с фибриногеном и, соответственно, подавляет 1-ю и 2-ю фазы агрегации тромбоцитов (не изменяя активности циклооксигеназы и фосфодиэстеразы), вызванные АДФ, коллагеном, тромбином и эндопероксидами.

Стимулирует диспергирование тромбоцитов, тормозит усиленную агрегацию эритроцитов, вызванную протамином сульфатом, увеличивает способность эритроцитов к проникновению через базальную мембрану эндотелия за счет изменения его формы. Снижает содержание в крови фактора свертывания крови IV и бетатромбоглобулина.

При использовании терапевтических доз значимое подавление агрегации тромбоцитов отмечается через 24—40 ч после начала лечения; максимальный эффект достигается на 5—6-й день терапии и прекращается через 5—6 дней после окончания лечения.

Основные эффекты

- Антиагрегантное действие.

Фармакокинетика

Абсорбция — 80%. $T_{\max}$ после приема внутрь — 2 ч.

Биодоступность — 80—90% (применение после приема пищи увеличивает на 10—20%). Связь с белками плазмы — 98% (с альбумином, кислым α_1 -гликопротеином и липопротеинами). C_{ss} создается через 2—3 нед.

Метаболизируется в печени с образованием 4 метаболитов, один из которых обладает фармакологической активностью. $T_{1/2}$ после однократного приема 250 мг — 13 ч, на фоне регулярного применения — 4—5 дней.

Выводится через желчные пути — 70% (в неизменном виде), почками — 30% (в основном в виде метаболитов).

Показания

- Облитерирующие заболевания артерий.
- Инфаркт миокарда (подострая фаза).
- Нестабильная стенокардия.
- Субарахноидальное кровоизлияние (реабилитационный период).
- Серповидноклеточная анемия.
- Хронический гломерулонефрит.
- Микроангиопатия при сахарном диабете.
- Состояние после гемотрансфузии.
- Протезирования клапанов сердца.
- Ангиопластика (баллонная дилатация).
- Вторичная профилактика мозговых и сердечно-сосудистых ишемических повреждений у пациентов с риском развития тромбоза.
- Профилактика реокклюзии аортокоронарных шунтов, при использовании аппарата экстракорпорального кровообращения, гемодиализа и при тромбозе центральной вены сетчатки.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 250 мг 2 р/сут, во время или после еды. Максимальная суточная доза — 1 г (может назначаться только в течение короткого периода времени).

При хронической почечной недостаточности необходимо снижение дозы. При гемодиализе — по 250—500 мг в течение длительного периода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кровотечение.
- Гемофилия или др. нарушения коагуляции или системы гемостаза.

- Геморрагический диатез (в т.ч. в анамнезе).
- Удлинение времени кровотечения.
- Лейкопения.
- Тромбоцитопения или агранулоцитоз (в т.ч. в анамнезе).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Варикозное расширение вен пищевода.
- Геморрагический инсульт в острой и подострой фазе.
- Внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Сопутствующая гепаринотерапия.
- Первичная профилактика тромбоза у здоровых пациентов.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом лечения и в процессе терапии необходим контроль периферической крови каждые 15 дней в течение первых 3 мес.
- Препарат отменяют за 1 нед до проведения плановых операций (за исключением случаев, когда тромбоцитарная дезагрегация является желательной). Перед экстракцией зубов следует проинформировать врача о проводимом лечении. Пациентам, имеющим в анамнезе инфаркт миокарда и транзиторные ишемические приступы, следует назначать тиклопидин только в случае непереносимости АСК или неэффективности ее применения.
- При появлении в процессе лечения фарингита, язв на слизистой оболочке полости рта, обострения тонзиллита, лихорадки, кровотечения или гематом необходимо немедленно прервать терапию; возобновление лечения будет зависеть от результатов экстренного исследования крови и последующей клинической оценки состояния пациента.
- Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлена.

С осторожностью назначать:

- при планируемых оперативных вмешательствах;
- при травмах;
- при тяжелой почечной недостаточности;
- в детском возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны гемостаза и системы крови:

- нейтропения (в первые 3 мес) вплоть до агранулоцитоза;
- тромбоцитопения;
- панцитопения;
- аплазия костного мозга (особенно выраженная у пациентов пожилого возраста);
- геморрагический синдром;
- тромбоцитопеническая пурпура;

- кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;
- гастралгия;
- диарея;
- абдоминальные боли;
- метеоризм;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ (в первые 1—4 мес);
- холестатическая желтуха;
- гипербилирубинемия;
- гиперхолестеринемия;
- гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- астения.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь (макулопапулезная);
- зуд;
- крапивница;
- васкулит;
- волчаночноподобный синдром.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нефрит;
- гематурия.

Со стороны органа слуха:

- шум в ушах.

Передозировка

Симптомы: геморрагический синдром, судороги, гипотермия, одышка, вестибулярные нарушения, возможно увеличение времени кровотечения и активности трансаминаз.

Лечение: симптоматическая, дезинтоксикационная терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Дигоксин	На 15% снижает концентрацию дигоксина в плазме
Циклоспорин	Снижает концентрацию циклоспорина в плазме
Теofilлин	Снижает клиренс теофиллина
Непрямые антикоагулянты	Повышают риск развития кровотечения
Гепарин	Повышает риск развития кровотечения
НПВС	Повышают риск развития кровотечения
Антациды	Антациды, уменьшая всасывание, снижают концентрацию в плазме тиклопидина на 18%
Циметидин	Блокируя микросомальное окисление, снижает клиренс тиклопидина на 50%

Синонимы

Аклотин (Польша), Тагрэн (Словения), Тиклид (Франция), Тиклин (Индия), Тиклопилин-ратиофарм (Германия)

Тинзапарин натрий (Tinzaparin sodium)

Фракционированные гепарины (антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р 0/ин. 10 тыс анти-Ха МЕ/мл; 20 тыс анти-Ха МЕ/мл

Механизм действия

Не влияет на агрегацию и адгезию тромбоцитов при применении в обычных дозах. В связи с антитромбином плазмы подавляет активированные факторы свертывания, в первую очередь фактор Ха. Молекулярная масса — 1000—14 000 дальтон, пик максимальной молекулярной массы — 4500 дальтон. Максимальная анти-Ха активность достигается через 4—6 ч.

Основные эффекты

- Антикоагулянтное действие.

Фармакокинетика

Биодоступность после п/к введения — 90%. $T_{1/2}$ — 80 мин. **Выводится** преимущественно почками в неизменном виде.

Показания

- Тромбоз глубоких вен (общая хирургия, замещение тазобедренных суставов).
- Профилактика гиперкоагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении гемодиализа.

Способ применения и дозы

Лечение тромбозов глубоких вен: 175 анти-Ха МЕ/кг п/к 1 р/сут.

Профилактика тромбозов у больных умеренной степени риска (общая хирургия): в день операции — п/к, 3500 анти-Ха МЕ за 2 ч до операции и в течение 7—10 дней — ежедневно.

Профилактика тромбозов у больных высокой степени риска (при замещении тазобедренных суставов): в день операции — п/к, 50 анти-Ха МЕ/кг за 2 ч до операции, затем — 1 р/сут до восстановления двигательной активности больного.

Гемодиализ длительностью до 4 ч: **болюсное** введение 2000—2500 анти-Ха МЕ в артериальную линию (или в/в) в начале гемодиализа. Гемодиализ длительностью более 4 ч: болюсное введение 2500 анти-Ха МЕ в артериальную ли-

нию (или **в/в**) в начале гемодиализа, затем капельно 750 анти-Ха МЕ/ч. Во время гемодиализа болюсную дозу можно при необходимости повышать или понижать ступенями по 250—500 анти-Ха МЕ.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тромбоцитопения.
- Склонность к кровотечениям (гемофилия, кровоточивость ран, субдуральная гематома).
- Черепно-мозговая травма.
- Внутрочерепное кровоизлияние.
- Люмбальная пункция.
- Спинальная или перидуральная анестезия.
- Бактериальный эндокардит.
- Угрожающий выкидыш.
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

- Следует избегать в/м инъекций ввиду опасности развития гематом. В период лечения необходим контроль числа тромбоцитов (перед началом терапии, ежедневно, в течение первых 4 суток и далее 2 р/нед).
- Низкомолекулярные гепарины различаются по способу производства, молекулярной массе и активности, поэтому не рекомендуется в ходе лечения заменять один препарат другим.
- Роженицам, получавшим препарат, эпидуральная анестезия абсолютно противопоказана.

С осторожностью назначать:

- при артериальной гипертензии;
- при ретинопатии;
- при печеночной недостаточности;
- при почечной недостаточности;
- при панкреатите;
- при острых цереброваскулярных поражениях;
- при недавних оперативных вмешательствах на головном мозге.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- мелена;
- повышение активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, липазы.

Со стороны системы крови и системы гемостаза:

- тромбоцитопения;
- петехии;
- пурпура.

Со стороны нервной системы:

- головная боль.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- боль в конечностях.

Аллергические реакции:

- зуд;

- крапивница;
- гиперемия;
- бронхоспазм.

Местные реакции:

- кровоточивость;
- некроз кожи;
- депигментация;
- гематома в месте введения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД.

Другие эффекты:

- гипоальдостеронизм;
- приапизм;
- спазм сосудов;
- гипертермия;
- одышка.

Передозировка

Симптомы: гипокоагуляция, геморрагический синдром.

Лечение: протамина сульфат в/в медленно (1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 анти-Ха МЕ тинзапарина).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Дикумарол	Повышение риска развития кровотечения
Растворы декстрана	Повышение риска развития кровотечения
АСК	Повышение риска развития кровотечения
Дипиридамол	Повышение риска развития кровотечения
Фенилбутазон	Повышение риска развития кровотечения
Индометацин	Повышение риска развития кровотечения
Сульфинпиразон	Повышение риска развития кровотечения
Антигистаминные ЛС	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Сердечные гликозиды	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Тетрациклины	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Пенициллины	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Фенотиазин	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Нитраты (парентеральное введение)	Снижение эффективности тинзапарина натрия
Другие ЛС	Фармацевтическая несовместимость (образование соли и осадка с органическими основаниями)

Синонимы

Тинзапарин натрий (Дания)

Трандолаприл (Trandolapril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Капс. 0,5 мг; 2 мг

Механизм действия

Подавляет образование ангиотензина II из ангиотензина I, что ведет к уменьшению выделения альдостерона.

Основные эффекты

- Оказывает гипотензивное и вазодилатирующее действия, способствует уменьшению гипертрофии сосудов (аорта, мезентериальные и бедренные артерии).
- Представляет собой пролекарство, которое в организме после гидролиза превращается в активное вещество — трандолаприлат, ингибирующее АПФ, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II и снижает продукцию альдостерона надпочечниками.
- Снижает ОПСС, пред- и постнагрузку. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Отсутствует рефлекторное повышение ЧСС. Ведет к уменьшению деградации брадикинина и увеличению синтеза простагландинов.
- Гипотензивный эффект не зависит от активности ренина плазмы: АД снижается при нормальном и даже при сниженном содержании гормона, что связано с действием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. Усиливает коронарный и почечный кровоток.
- Вызывает клинически значимую регрессию гипертрофии миокарда, повышает уровень фосфокреатинина в реперфузионных ишемизированных его зонах.
- Гипотензивное действие развивается примерно через 1 ч после приема, достигает максимума к 8—12 ч, продолжается не менее 24 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция из ЖКТ быстрая.

Метаболизируется преимущественно в печени с образованием активного метаболита-трандолаприлата.

Абсолютная биодоступность трандолаприла — 10%, трандолаприлата — 40—60%. Связь с белками плазмы для трандолаприла и трандолаприлата — 80% и 94% соответственно. $C_{\max}$ трандолаприла — 1 ч, трандолаприлата — 4—10 ч. $T_{1/2}$ — 16—24 ч.

Выводится с желчью — 67%, с мочой — 33%.

Выделяется с материнским молоком.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь, принимают суточную дозу 1 р/сут, обычно утром.

Дозу подбирают индивидуально. В зависимости от выраженности гипертензии, наличия сопутствующих заболеваний, с учетом одновременно назначаемых средств доза трандолаприла может составлять 0,5—4 мг.

У пациентов с нарушением функции почек или умеренным нарушением функции печени, при нарушениях водно-электролитного баланса начальная доза составляет 0,5 мг 1 р/сут. При тяжелых нарушениях функции печени и почек (КК менее 30 мл/мин) доза должна быть уменьшена.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к трандолаприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Двусторонний стеноз почечной артерии.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Стеноз устья аорты.
- Ангионевротический отек в ответ на предшествующее лечение ингибиторами АПФ.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- Требуется регулярный контроль лабораторных показателей при: протеинурии более 1 г/сут; тяжелых электролитных нарушениях, нарушенной иммунологической реактивности, заболеваниях соединительной ткани, при одновременном лечении кортикостероидами, цитостатиками, аллопуринолом, прокаинамидом, препаратами лития.
- Подбор дозы у пациентов со злокачественной гипертензией или тяжелой сердечной недостаточностью следует проводить в условиях стационара.
- При гемодиализе или гемофильтрации с использованием высокопроницаемых полиакрилонитрилметаллилсульфатных мембран возможно развитие анафилактических реакций. В таких случаях необходимо использовать др. диализную мембрану.
- В случае появления лихорадки, увеличения лимфоузлов и/или ангины необходимо контролировать картину периферической крови (с определением лейкоцитарной формулы).

С осторожностью назначать:

- при ангионевротическом отеке в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ;
- при аортальном стенозе;

- при цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточности мозгового кровообращения, тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани, в т.ч. СКВ, склеродермии);
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при сахарном диабете;
- при гиперкалиемии;
- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при диете с ограничением натрия;
- при состоянии, сопровождающемся снижением ОЦК (в т.ч. диарее, рвоте);
- при одновременном лечении фуросемидом, дигоксином, нифедипином, варфарином;
- больным старше 65 лет.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- аритмии;
- стенокардия.

Со стороны нервной системы:

- нарушения мозгового кровообращения;
- церебральный инсульт;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- депрессия;
- нарушения сна.

Со стороны органа зрения:

- снижение зрения.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушения функции почек (гиперкалиемия, гипонатриемия, уратемия, гипопроteinемия, протенинурия).

Со стороны половой системы:

- импотенция.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- бронхит;
- ринит;
- синусит;
- глоссит;
- бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- сухость во рту;
- нарушение вкусовых ощущений;
- гастралгия;
- рвота;
- запор или диарея;
- снижение аппетита;
- холестатическая желтуха;
- гепатит;
- панкреатит;
- кишечная непроходимость;
- повышение уровня билирубина;
- повышение уровня печеночных ферментов.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- снижение уровня гематокрита;

- в отдельных случаях — гемолитическая анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения.

Со стороны кожи и ее производных:

- псориазоподобные изменения кожи;
- фотосенсибилизация;
- алопеция;
- онихолизис.

Аллергические реакции:

- кожные аллергические реакции;
- ангионевротический отек.

Передозировка

Симптомы: коллапс, слабость, головокружение, обморок.

Лечение: симптоматическая терапия (в т.ч. введение плазмозамещающих растворов).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Повышение риска развития анемии, тромбоцитопении, нейтропении, агранулоцитоза и панцитопении
Гипотензивные средства (особенно диуретики)	Усиление гипотензивного действия
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития анемии, тромбоцитопении, нейтропении, агранулоцитоза и панцитопении
Калийсберегающие диуретики	Увеличение риска развития гиперкалиемии
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Поваренная соль	Снижение гипотензивного действия
Препараты лития	Повышение концентрации лития в крови
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Прокаинамид	Повышение риска развития анемии, тромбоцитопении, нейтропении, агранулоцитоза и панцитопении
Снотворные средства	Усиление гипотензивного действия
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Этанол	Усиление угнетающего действия на ЦНС, гипотензивного эффекта

Синонимы

Гоптен (Германия)

Триамтерен (Triamterene)

Калийсберегающие диуретики

Форма выпуска

Табл. 50 мг

Особенность химической структуры

Производное птеридина.

Механизм действия

Увеличивает экскрецию натрия, кальция и бикарбоната на уровне дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек.

Экскреция хлоридов также увеличивается, однако не всегда пропорционально экскреции натрия.

Основные эффекты

- Повышает диурез без соответствующей гипокалиемии.
- Диуретическая активность невысокая, вызывает слабый антигипертензивный эффект. В небольшой степени вызывает повышение элиминации мочевой кислоты. Уменьшает гипокалиемию, вызываемую тиазидными диуретиками, и усиливает диуретический эффект последних.
- Диуретическое действие после приема внутрь отмечается через 15—20 мин. Максимальный эффект — через 2—3 ч, длительность действия — 12 ч.

Фармакокинетика

После приема внутрь триамтерен очень быстро всасывается из ЖКТ. Степень всасывания вариабельна. Биодоступность составляет около 50%. Связывание с белками плазмы — около 60%. Интенсивно метаболизируется и выводится главным образом с мочой в виде метаболитов и в некотором количестве — в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч.

Показания

- Отечный синдром различного генеза (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени).
- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым — 150—250 мг/сут или по 100 мг 2 р/сут после еды в первой половине дня. Максимальная суточная доза — 300 мг. Для детей начальная доза — 1—2 мг/кг 2 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к триамтерену.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Кормление грудью.

- Гиперкалиемия.
- Одновременный прием с калийсберегающими средствами; с комбинированными препаратами, содержащими триамтерен; с заменителями соли, содержащими калий.

Предостережения, контроль терапии

- При применении у пациентов с циррозом печени возможно повышение риска развития мегаблостной анемии.
 - Не следует применять с БАД, содержащими калий, за исключением случаев тяжелой гипокалиемии. При одновременном применении с БАД, содержащими калий, требуется регулярный контроль уровня калия в крови.
- С осторожностью назначать:**
- у пациентов с подагрой;
 - при мочекаменной болезни в анамнезе.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- возможна артериальная гипотония.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту.

Со стороны нервной системы:

- головная боль.

Со стороны обмена веществ:

- увеличение концентрации мочевой кислоты в крови;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия.

Со стороны мочевыделительной системы:

- образование камней в почках;
- редко — обратимая почечная недостаточность, обусловленная интерстициальным нефритом.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация;
- кожная сыпь.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотония, нарушения ритма сердца, рвота, тошнота.

Лечение: симптоматическая терапия. Прием внутрь адсорбирующих препаратов, инфузионная терапия, направленная на восстановление ОЦК и электролитного баланса.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Индометацин	Увеличение риска развития острой почечной недостаточности
НПВС	Потенцируют нефротоксические эффекты триамтерена и ослабляют его диуретическое действие
Другие калийсберегающие диуретики	Увеличивают риск развития гиперкалиемии

Синонимы

Апо-триазид (Канада), Веро-триамтезид (Россия), Диазид (США), Триам-Ко (Великобритания), Триампур композитум (Германия), Триамтел (Россия), Триамтерен (Италия), Триамтерен (Россия), Фурезис композитум (Финляндия)

Триметазидин (Trimethasidine)

Препараты, влияющие на энергетический метаболизм

Форма выпуска

Табл. 20 мг; 35 мг

Механизм действия

Непосредственно влияет на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизируя их метаболизм и функции. Цитопротекторный эффект обусловлен обеспечением достаточного энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление азробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

Основные эффекты

- Оказывает антиангинальное, коронародилатирующее, антигипоксическое и гипотензивное действия.
- Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание калия.
- Уменьшает внутриклеточный ацидоз и содержание фосфатов, обусловленных ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.
- При стенокардии сокращает частоту приступов (уменьшается потребление нитратов), через 2 нед лечения повышается толерантность к физической нагрузке, снижаются перепады АД.
- Улучшает слух и результаты вестибулярных проб у пациентов с патологией ЛОР-органов, уменьшает головокружение и шум в ушах. При сосудистой патологии глаз вос-

станавливает функциональную активность сетчатки.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью **абсорбируется** из ЖКТ, легко проходит через гистогематические барьеры.

Биодоступность — 90%. T_{Cmax} — 2 ч. C_{max} (после однократного перорального приема 20 мг триметазида) — около 55 мг/мл. Объем распределения — 4,8 л/кг. Связь с белками плазмы — 16%. $T_{1/2}$ — 6 ч.

Выводится из организма в основном почками в неизменном виде.

Показания

- Ишемическая болезнь сердца, в т.ч. стенокардия.
- Ишемическая кардиомиопатия (в составе комплексной терапии).
- Хориоретинальные сосудистые нарушения.
- Головокружение сосудистого происхождения.
- Головокружение при болезни Меньера.
- Шум в ушах.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 20 мг 2—3 р/сут (40—60 мг/сут) во время еды. Продолжительность терапии устанавливается индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Предуктал не влияет на способность к вождению автомобиля и выполнению работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

Побочные эффекты**Аллергические реакции:**

- кожная сыпь;
- зуд.

Со стороны пищеварительной системы:

- редко — слабые диспепсические явления (тошнота, рвота, гастралгия).

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

Взаимодействие

Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

Синонимы

Веро-Триметазидин (Индия), Предектал МВ (Польша), Предуктал (Франция), Предуктал МВ (Франция)



Тринитролонг (Trinitrolong)

ЗАО «Ярославская фармфабрика»
(Россия)

Нитроглицерин (Nitroglycerin)
Нитраты (антиангинальные ЛС,
периферические венозные вазодилататоры)

Форма выпуска и состав

Пластина, содержащая 2 мг нитроглицерина

Механизм действия

Увеличивает образование оксида азота в эндотелии. Ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов. Оказывает антиангинальное, сосудорасширяющее, коронародилатирующее действия.

Основные эффекты

- Понижает сопротивление коронарных и периферических сосудов.
- Уменьшает венозный возврат и потребность миокарда в кислороде.
- Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу участка ишемии.
- Улучшает метаболические процессы в миокарде.

Фармакокинетика

Тринитролонг представляет собой нитроглицерин пролонгированного действия. Действие препарата наступает немедленно и продолжается 3—4 ч и более.

Быстро и достаточно полно абсорбируется с поверхности слизистых оболочек, сразу попадает в системный кровоток. Связывается с белками плазмы на 60%. Метаболитами являются ди- и мононитраты, конечным — глицерин. Экскретируется в основном через почки.

Показания

- Приступы стенокардии.

Способ применения и дозы

При наступлении приступа пластину наклеить на область верхней десны над клыками или малыми коренными зубами, прижав пальцем к десне в течение нескольких секунд.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Артериальная гипотензия (сАД ниже 100 мм рт. ст., дАД ниже 60 мм рт. ст.).
- Коллапс.
- Кровоизлияние в мозг.
- Повышенное внутричерепное давление.
- Геморрагический инсульт.
- Травма головы.
- Закрываютугольная глаукома.

Предостережения, контроль терапии

- Дозировка препарата определяется индивидуально.
- Следует иметь в виду, что бесконтрольный прием может привести к развитию толерантности к нитратам, выражающейся в уменьшении продолжительности и выраженности эффекта.
- Для предупреждения возникновения устойчивости рекомендуется совместное назначение антагонистов кальция, ингибиторов АПФ или диуретиков.
- Во время лечения следует исключить употребление алкоголя.

С осторожностью назначать:

- пожилым пациентам,
- во время беременности и кормления грудью (только по строгим показаниям, когда ожидаемый эффект превышает потенциальный риск для плода или новорожденного).

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- слабость;
- двигательное беспокойство.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- рефлекторная тахикардия;
- усиление симптомов стенокардии — парадоксальный эффект (крайне редко).

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- сухость во рту.

Со стороны кожи и ее производных:

- гиперемия;
- бледность;
- дерматит;
- сыпь.

Передозировка

Симптомы: слабое или учащенное сердцебиение, повышение температуры тела, цианоз губ, ногтей или ладоней, судороги, головокружение, обморок, одышка, ощущение сильного давления в горле, слабость.

Лечение: перевод больного в горизонтальное положение с приподнятыми ногами (для усиления венозного возврата), плазмозаменители, симпатомиметики, кислород; при метгемоглобинемии — метиленовый синий (1—2 мг/кг массы тела).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Другие вазодилаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов,	Усиление эффекта

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы, диуретики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, алкоголь	
Хинидин или новокаиномид	Возможен ортостатический коллапс
Гепарин	Ослабление антикоагулянтного эффекта

Регистрационное удостоверение:
80/1107/6

У

Уабаин (Uabain)

Сердечные гликозиды

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 0,25 мг/мл

Механизм действия

Угнетает Na^+ - K^+ -АТФазу клеточной мембраны кардиомиоцитов. Повышает силу и скорость сердечных сокращений (положительный инотропный эффект), снижает атриовентрикулярную проводимость (отрицательный дромотропный эффект), стимулирует (в субтоксических и токсических дозах) образование гетеротропных импульсов вследствие снижения порога возбудимости и понижает ЧСС (отрицательный хронотропный эффект).

Основные эффекты

- При сердечной недостаточности увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает конечное систолическое давление в левом желудочке, уменьшает размеры сердца и понижает потребность миокарда в кислороде.
- Эффект проявляется через 2—10 мин после в/в инъекции, достигает максимума спустя 30—120 мин и продолжается 1—3 сут.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы — 40%, не подвержен метаболизму, **выводится** почками в неизмененном виде.

Показания

- Хроническая сердечная недостаточность (III и IV классы по NYHA).
- Суправентрикулярная тахикардия.
- Мерцательная аритмия тахисистолическая форма.

Способ применения и дозы

В/в, медленно. Доза подбирается индивидуально, в зависимости от нозологии и реакции больного на терапию.

При среднем темпе дигитализации в период насыщения вводят по 1 мл (0,25 мг) 2 р/сут (с интервалом 12 ч). Длительность периода насыщения составляет в среднем 2 дня. При необходи-

мости можно ввести дополнительную дозу — 0,1—0,15 мг с интервалом от 0,5 до 2 ч. Суточная доза не должна превышать 1 мг, что соответствует 4 мл раствора для инъекций. Поддерживающая доза, как правило, не превышает 0,25 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гликозидная интоксикация.
- Острый инфаркт миокарда.
- Желудочковая тахикардия.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Синдром слабости синусового узла.
- Изолированный митральный стеноз.
- Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией в выходном тракте левого желудочка.
- Аневризма грудного отдела аорты.
- Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта.
- Дилатационная кардиомиопатия.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Легочная гипертензия.
- Пожилой возраст.

Предостережения, контроль терапии

- С учетом малой терапевтической широты, во время лечения необходимо тщательное медицинское наблюдение и индивидуальный подбор дозы.
- При нарушении выделительной функции почек следует уменьшить дозу (профилактика гликозидной интоксикации).
- Вероятность передозировки повышается при гипокалиемии, гипомagneмией, гиперкальциемии, гипернатриемии, выраженной дилатации полостей сердца, легочном сердце, алкалозе, у пожилых больных. Перед началом лечения провести коррекцию электролитного состава.
- Особая осторожность и ЭКГ контроль требуются при нарушении атриовентрикулярной проводимости.

С осторожностью назначать:

- при хронической почечной недостаточности;
- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмии;
- атриовентрикулярная блокада.

Со стороны пищеварительной системы:

- снижение аппетита;
- тошнота;

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- рвота;
- диарея.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- спутанность сознания;
- нарушения сна;
- делириозный психоз;
- галлюцинации.

Со стороны органа зрения:

- расстройства зрения.

Со стороны эндокринной системы:

- гинекомастия.

Передозировка

Симптомы: наиболее ранние — снижение аппетита, рвота, нарушения сердечного ритма (желудочковая пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, в т.ч. бигеминия, политопная желудочковая экстрасистолия, узловая тахикардия, SA блокада, мерцание и трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада); диарея, абдоминальные боли, некроз стенок кишечника; окрашивание видимых предметов в желто-зеленый цвет, мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде; неврит, радикулит, маниакально-депрессивный синдром, парестезии.

Лечение: отмена сердечных гликозидов или уменьшение очередных доз и увеличение промежутков времени между приемами, введение антидотов (унитиол, ЭДТА), симптоматическая терапия. В качестве антиаритмических препаратов — препараты I класса (лидокаин, фенитоин). При гипокалиемии — в/в введение калия хлорида (6—8 г/сут из расчета 1—1,5 г на 0,5 л 5% раствора декстрозы и 6—8 ЕД инсулина; вводят капельно, в течение 3 ч). При выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде — M-холиноблокаторы. β-адреностимуляторы вводить опасно ввиду возможного усиления аритмогенного действия сердечных гликозидов. При полной поперечной блокаде с приступами Морганьи—Адамса—Стокса — временная электрокардиостимуляция.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Повышение вероятности развития нарушений ритма сердца
Амиодарон	Повышение концентрации в плазме крови за счет конкурентного снижения секреции проксимальными канальцами почек
Антиаритмики I A класса	Повышение риска развития атриовентрикулярной блокады

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы	Повышение риска развития атриовентрикулярной блокады
Блокаторы AT ₁ -рецепторов	Снижение риска развития гипокалиемии и гипомagneмнии
Верапамил	Повышение риска развития атриовентрикулярной блокады, повышение концентрации в плазме крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
ГКС	Повышение риска развития гипокалиемии, гипомagneмнии; повышают риск развития гликозидной интоксикации
Диуретики	Повышение риска развития гипокалиемии, гипомagneмнии; повышение риска развития гликозидной интоксикации
Катехоламины	Повышение риска развития гликозидной интоксикации
Клонидин	Повышение концентрации убаина в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Колестирамин	Снижение абсорбции
Метилдопа	Повышение концентрации в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Метилксантины	Повышение вероятности развития нарушений ритма сердца
Препараты кальция	Повышение риска развития гликозидной интоксикации
Резерпин	Повышение вероятности развития нарушений ритма сердца
Тетрациклин	Повышение концентрации в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Трициклические антидепрессанты	Повышение вероятности развития нарушений ритма сердца
Хинидин	Повышение концентрации в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)
Эритромицин	Повышение концентрации в крови (конкурентное снижение секреции проксимальными канальцами почек)

Синонимы

Строфантин-Г 0,250 г Йенафарм (Германия),
Строфантин-Г (Украина)

Урапидил (Urapidil)

α_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Капс. 30 мг; 60 мг; 90 мг

Р-р д/ин. 5 мг/мл

Механизм действия

Эффект обусловлен как блокадой периферических α_1 -адренорецепторов, так и уменьшением потока центральных симпатических сосудосуживающих импульсов.

Основные эффекты

- Блокатор периферических α_1 -адренорецепторов, оказывает также центральное действие. Уменьшает ОПСС, снижает систолическое и диастолическое АД, как правило, без рефлекторной тахикардии.
- Урапидил не влияет на углеводный обмен, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Гипертонический криз.

Способ применения и дозы

Применяют в дозе 60—180 мг/сут. При гипертоническом кризе урапидил вводят в/в в дозе 25 или 50 мг. В дальнейшем переходят на прием внутрь.

Максимальный терапевтический эффект достигается в конце 1-й — начале 2-й нед лечения.

Противопоказания

- Аортальный стеноз.
- Незаращение боталлова протока.
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Лактация.

Предостережения, контроль терапии

- Не следует назначать урапидил (для амбулаторного лечения) водителям транспорта и лицам др. профессий, требующих быстрой физической и психической реакции.
- При длительном применении урапидил несколько снижает концентрацию триглицеридов и общего холестерина в плазме крови.
- Лечение больных пожилого возраста начинают с назначения меньших доз.

- Урапидил можно комбинировать с диуретиками, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов.

Побочные эффекты**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- тахикардия;
- редко — артериальная гипотензия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- общая слабость.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- диспепсия;
- тошнота.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Аллергические реакции:

- кожные аллергические реакции.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Щелочные инфузионные жидкости	Выпадение осадка

Синонимы

Эбрантил (ФРГ)

Урокиназа (Urokinase)

Фибринолитики (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Пор. аморфный 20 тыс МЕ

Жидкость (замороженная) 8 млн МЕ

Лиофилизат для приготовления р-ра для в/в введения 2 млн МЕ

Механизм действия

Специфически стимулирует превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) — протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки.

Основные эффекты

- Фибринолитическое действие.

Фармакокинетика

После в/в введения связывается с белками плазмы и инактивируется протеазами. Мелкие фрагменты этих комплексов выводятся с мочой — до 30—60 мг/сут. $T_{1/2}$ не превышает

20 мин. При снижении функции почек экскреция значительно уменьшается.

Показания

- Острый инфаркт миокарда в первые 3—6 ч.
- Острый артериальный и венозный тромбоз.
- Тромбэмболия ветвей легочной артерии.
- Тромбоз артериовенозного шунта.
- Нестабильная стенокардия.
- Облитерирующий атеросклероз сосудов верхних и нижних конечностей.
- Первичная гипертензия малого круга кровообращения.

Способ применения и дозы

Только в/в, 100 мг (20 мг болюсно и 80 мг капельно в течение 60 мин) в 0,9% растворе NaCl. Для приготовления инфузионного раствора содержимое флакона разводят в 20 мл воды для инъекций. Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Склонность к кровоточивости (в т.ч. геморрагический диатез, гемофилия, тромбоцитопения и др.).
- Повышенный риск развития кровотечений (желудочно-кишечное кровотечение давностью до 4 нед, обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4 нед, внутричерепные или внутриспинномозговые вмешательства давностью до 8 нед, травма головы давностью до 4 нед, реанимационные мероприятия, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин, 10 дней после родов, 10 дней после биопсии).
- Заболевания печени с выраженным нарушением системы гемостаза.
- Пункция крупных сосудов (*v. subclavia*).
- Диабетическая геморрагическая ретинопатия.
- Состояние после геморрагического инсульта (в т.ч. в анамнезе).
- Повышение систолического АД до 180 мм рт. ст. и выше или диастолического АД до 110 мм рт. ст. и выше.
- Кардиогенный шок.
- Подозрение на расслоение аневризмы аорты.

- Септический эндокардит.
- Беременность.

Предостережения, контроль терапии

- При развитии артериальной гипотензии (систолическое АД — менее 90 мм рт. ст.) и брадикардии (ЧСС — менее 50 уд/мин) рекомендуется приостановление введения препарата до нормализации показателей АД и ЧСС.
- Перекрестных реакций со стрептазой-стрептокиназой и аллергии при стрептококковой аллергии, как правило, не возникает.

Побочные эффекты

Со стороны системы гемостаза:

- кровотечения различной степени тяжести;
- кровоизлияния в области перфузии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- снижение АД.

Другие эффекты:

- аллергические реакции;
- лихорадка.

Передозировка

Симптомы: геморрагические осложнения.

Лечение: небольшие кровотечения могут быть остановлены без прекращения введения препарата путем временной отмены гепарина с дополнительным контролем АЧТВ; при угрожающих жизни кровотечениях введение препарата прекращают и назначают плазму или цельную кровь; при необходимости для нейтрализации эффекта урокиназы можно ввести антифибринолитическое средство — аprotинин, аминокапроновую или транексамовую кислоту.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ацетилсалициловая кислота	Повышение риска возникновения кровотечений
Антикоагулянты	Повышение риска возникновения кровотечений

Синонимы

Проурокиназа рекомбинантная (Россия)



Фелодипин (Felodipine)

Блокаторы кальциевых каналов II типа

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

Особенность химической структуры

Производное дигидропиридина.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток как периферических артериол, так и коронарных артерий. Обладает значительно более высоким сродством к кальциевым каналам гладкомышечных клеток артериальных сосудов, чем к кальциевым каналам кардиомиоцитов.

Основные эффекты

- Обладает гипотензивным действием за счет расширения артериол, понижения ОПСС. Антиангинальное действие обусловлено дилатацией коронарных артерий, повышением доставки кислорода к миокарду, улучшением коронарного кровообращения, а также ослаблением постнагрузки на сердце, приводящей к уменьшению напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в кислороде.
- Практически не оказывает угнетающего действия на сократимость и проводимость миокарда.
- Оказывает умеренное диуретическое (за счет понижения канальцевой реабсорбции натрия) действие.
- Действие начинается через 2—5 ч и продолжается в течение 24 ч. Выраженность эффекта коррелирует с дозой и концентрацией в плазме.

Фармакокинетика

После приема пищи полностью абсорбируется из ЖКТ. Полнота и скорость всасывания независимы от приема пищи, **биодоступность** — 20% (эффект «первого прохождения» через печень). Связь с белками плазмы — более 99%. TC_{max} при приеме внутрь — 2,5—5 ч; C_{max} — 5—40 нг/мл. Секретируется с материнским молоком.

Метаболизируется в печени, все известные его метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ — 24 ч. Клиренс — 200 мл/мин.

Выводится почками 70% преимущественно в виде неактивных метаболитов (0,5% в неизменном виде), остальная часть выводится через кишечник. Не кумулирует.

У пожилых пациентов и у больных с печеночной недостаточностью концентрация в крови повышается.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия.
- Синдром Рейно (в качестве симптоматического средства).

Способ применения и дозы

Внутрь, начинают с дозы 5—10 мг 1 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 20 мг 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Женщины репродуктивного возраста с высокой вероятностью беременности.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасной деятельностью, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
- У больных стенокардией необходимо учитывать, что препарат может вызвать артериальную гипотензию, приводящую или усугубляющую ишемию миокарда.
- При нарушении функции печени необходима коррекция доз.
- Данные о применении препарата в детском возрасте отсутствуют.

С осторожностью назначать:

- при сердечной недостаточности, особенно в сочетании с β -адреноблокаторами.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- приливы;
- отечность в области голеностопного сустава.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- парестезии;

- чувство усталости.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- повышение активности печеночных трансаминаз;
- редко — гиперплазия десен.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии.

Аллергические реакции:

- ангионевротический отек (очень редко);
- крапивница (очень редко);
- лихорадка.

Передозировка

Симптомы: выраженная артериальная гипотензия, брадикардия.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алкоголь	Усиление гипотензивного действия
α -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия
β -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия. Развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного действия
Циметидин	Повышение концентрации фелодипина в плазме
Эритромицин	Повышение концентрации фелодипина в плазме
Сок грейпфрута	Повышение концентрации фелодипина в плазме
Фенитоин	Снижение концентрации фелодипина в плазме
Карбамазепин	Снижение концентрации фелодипина в плазме
Фенобарбитал	Снижение концентрации фелодипина в плазме
Рифампицин	Снижение концентрации фелодипина в плазме
НПВП	Снижение гипотензивного действия
Препараты Ca^{2+}	Снижение гипотензивного действия
Симпатомиметики	Снижение гипотензивного действия
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Аурунал (Венгрия), Логимакс (Швеция), Плендил (Швеция), Фелодип (Чешская Республика)

Фениндион (Phenindione)

Антикоагулянты непрямого действия (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл. 30 мг

Механизм действия

За счет конкурентного антагонизма с витамином К блокирует К-витаминредуктазу, нарушает образование в печени его активной формы, необходимой для синтеза протромбина и др. факторов свертывания.

Основные эффекты

- Вызывает гипопротромбинемия.
- Уменьшает образование VII, IX, X факторов свертывания крови.
- Снижает толерантность плазмы к гепарину.
- Действие наступает через 8—10 ч и достигает максимума через 24—30 ч.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и практически полностью **всасывается**. Проходит через гистогематические барьеры и накапливается в тканях.

Метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. **Выделяется** почками в неизменном виде и в виде метаболитов.

Показания

- Профилактика тромбоэмболии (в т.ч. при инфаркте миокарда, после хирургических вмешательств).
- Тромбоз коронарных сосудов.
- Тромбофлебит и тромбоз глубоких вен нижних конечностей.
- Профилактика тромбоза после операции по поводу протезирования клапанов сердца.

Способ применения и дозы

Внутрь, в первый день — в суточной дозе 0,12—0,18 г в 3—4 приема, во второй день — 0,09—0,15 г/сут, затем — по 0,03—0,06 г в сут в 1—2 приема, под контролем протромбинового времени. Высшая разовая доза для взрослых — 0,05 г, суточная — 0,2 г. Отменять лечение следует постепенно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Гемофилия.
- Гипокоагуляция.
- Беременность (I триместр).

Предостережения, контроль терапии

- Необходим систематический контроль протромбинового соотношения (нормальные пока-

затели — 2,0—4,0), анализ мочи для раннего выявления гематурии. Не следует назначать во время менструаций (прекращают за 2 дня до начала) и в первые дни после родов.

С осторожностью назначать:

- в пожилом возрасте;
- при печеночной недостаточности;
- при почечной недостаточности;
- при тромбоэмболии легочной артерии (в т.ч. в онкологии);
- при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ;
- при перикардите;
- в послеродовом периоде.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- токсический гепатит;
- кровотечение из полости рта и носоглотки, из ЖКТ.

Со стороны системы крови:

- угнетение костномозгового кроветворения.

Аллергические реакции:

- дерматит.

Геморрагический синдром:

- кровоизлияние в мышцы.

Со стороны мочевыделительной системы:

- микро- и макрогематурия;
- окрашивание мочи в розовый цвет.

Другие эффекты:

- головная боль;
- лихорадка;
- окрашивание ладоней в оранжевый цвет.

Передозировка

Симптомы: геморрагический синдром (желудочно-кишечные кровотечения, маточные, носовые, гематурия, кровоизлияния в кожу, мышцы, паренхиматозные органы).

Лечение: витамин К внутрь или в/в, при развитии серьезных кровотечений витамин К применяется в/в медленно (1 мг/мин) в общей дозе 10—50 мг (нормализует повышенное протромбиновое время в течение 6 ч). При массивном кровотечении или у больных с печеночной недостаточностью одновременно применяется свежемороженая плазма. Возможно использование аминокапроновой кислоты, витаминов С и Р.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Тромболитические, антиагрегационные средства, антикоагулянты	Усиление действия фениндиона
Анаболики	Усиление действия фениндиона
Азатиоприн	Усиление действия фениндиона

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Усиление действия фениндиона
Амиодарон	Усиление действия фениндиона
Наркотические анальгетики	Усиление действия фениндиона
Андрогены	Усиление действия фениндиона
Антибиотики	Усиление действия фениндиона
Трициклические антидепрессанты	Усиление действия фениндиона
Окисляющие мочу средства	Усиление действия фениндиона
ГКС	Усиление действия фениндиона
Диазоксид	Усиление действия фениндиона
Дизопирамид	Усиление действия фениндиона
Налидиксовая кислота	Усиление действия фениндиона
Изониазид	Усиление действия фениндиона
Клофибрат	Усиление действия фениндиона
Метронидазол	Усиление действия фениндиона
Парацетамол	Усиление действия фениндиона
Резерпин	Усиление действия фениндиона
α-токоферол	Усиление действия фениндиона
Бутадион	Усиление действия фениндиона
Сульфаниламиды	Усиление действия фениндиона
Дисульфирам	Усиление действия фениндиона
Хинидин	Усиление действия фениндиона
Циклофосфан	Усиление действия фениндиона
Гормоны щитовидной железы	Усиление действия фениндиона
Циметидин и др. ингибиторы микросомального окисления	Усиление действия фениндиона
Пропранолол	Ослабление действия фениндиона
Ощелачивающие мочу средства	Ослабление действия фениндиона
Антациды	Ослабление действия фениндиона
Колестирамин	Ослабление действия фениндиона

Группы и ЛС	Результат
Витамин К	Ослабление действия фениндиона
Феназон	Ослабление действия фениндиона
Галоперидол	Ослабление действия фениндиона
Диуретики	Ослабление действия фениндиона
Карбамазепин	Ослабление действия фениндиона
Барбитураты	Ослабление действия фениндиона
Пероральные контрацептивы	Ослабление действия фениндиона
Рифампицин	Ослабление действия фениндиона

Синонимы

Фенилин (Эстония), Фенилин (Россия), Фенилин (Украина)

Фенитоин (Phenytoin)

Антиаритмические ЛС I класса

Форма выпуска

Табл. 117 мг

Механизм действия

Антиаритмические свойства обусловлены влиянием на трансмембранный ионный обмен, при этом увеличивается отношение внеклеточного Na^+ к внутриклеточному и, возможно, трансмембранному обмену Ca^{2+} . Препятствует выходу под влиянием сердечных гликозидов K^+ из миокарда и в той или иной степени нивелирует электрофизиологические изменения, вызываемые сердечными гликозидами. Существенно не влияя в средних дозах на автоматизм синусового узла и клеток предсердий, снижает автоматизм клеток системы Гиса—Пуркинье, сокращает продолжительность потенциала действия в ней за счет периода реполяризации, уменьшает эффективный рефрактерный период, прерывает механизм re-entry. Уменьшает выраженность атриовентрикулярной блокады, вызываемой наперстянкой, не оказывая заметного влияния на внутрижелудочковую проводимость (ширину комплекса QRS на ЭКГ).

Повышает порог болевой чувствительности при невралгии тройничного нерва и сокращает продолжительность приступа.

Противоэпилептический эффект фенитоина обусловлен стабилизацией нейрональных мембран тела нервной клетки, аксонов и области синапса и таким образом — ограничением распространения нейронального возбуждения и

судорожной активности. Препарат блокирует «быстрые» натриевые каналы, уменьшает входение Na^+ и Ca^{2+} , удлиняя тем самым рефрактерный период в процессе генерации нервных импульсов.

Основные эффекты

- Оказывает мембраностабилизирующее, антиаритмическое и гипотензивное действия.

Фармакокинетика

Абсорбция — 50—80% (у новорожденных ниже), медленная.

Биодоступность — 20—50% за счет эффекта «первого прохождения» через печень. Связь с белками плазмы — 90—95%. $T_{\max}$ при приеме внутрь варьируется вследствие различной скорости абсорбции и составляет от 1,5—3 до 15 ч. $C_{\max}$ — 18 мкг/мл. Проникает в ликвор, слюну, сперму, желудочный и кишечный сок, желчь и грудное молоко. Проходит через плаценту (концентрации в сыворотке крови плода равны концентрациям в сыворотке крови матери). $T_{1/2}$ — 24 ч.

Выводится почками (35—60%) и с желчью (40—65%). Выведение повышается при щелочной реакции мочи.

Показания

- Эпилепсия.
- Эпилептические припадки.
- Наджелудочковые и в особенности желудочковые нарушения ритма сердца, обусловленные интоксикацией сердечными гликозидами.
- Профилактика желудочковых аритмий после операций на сердце.
- Желудочковые аритмии во время общей анестезии, катетеризации сердца, коронарографии.
- Брадиаритмия или блокада сердца при передозировке трициклических антидепрессантов.
- Нарушения ритма, связанные с органическим поражением ЦНС (особенно при эпилепсии).
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT (при неэффективности монотерапии β -адреноблокаторами).
- Перед электрическим восстановлением синусового ритма у больных с мерцанием предсердий после дигитализации (для профилактики развития нарушений ритма).
- Невралгия тройничного нерва.
- Нарушения поведения (гипервозбудимость, гнев, тревожность, раздражительность, бессонница).
- Пароксизмальный хореоатетоз.
- Миотония (в т.ч. врожденная).

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

В качестве **противосудорожного и седативного средства** — по 0,1—0,3 г 1—3 р/сут.

В качестве **антиаритмического средства** — по 0,1 г 4 р/сут (антиаритмический эффект проявляется на 3—5-й день), после чего суточную дозу уменьшают до 0,3 г. Для быстрого достижения терапевтической концентрации — по 0,2 г 5 р/сут в первые сутки, по 0,1 г 5 р/сут — на 2—3-е сут и по 0,1 г 2—3 р/сут — с 4-х сут лечения. В этом случае антиаритмический эффект достигается к концу 1—2-го дня лечения.

У детей суточная доза при пероральном приеме — 2—4 мг/кг/сут.

При тяжелой печеночной недостаточности необходимо уменьшить суточную дозу на 50%.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Синдром Морганьи—Эдемса—Стокса.
- Атриовентрикулярная блокада II и III ст.
- Синоаурикулярная блокада и синусовая брадикардия.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Во время лечения необходим тщательный подбор доз (при эпилепсии определяют концентрацию в крови на 7—10-й день лечения), т.к. элиминация — процесс насыщаемый, и увеличение дозы может сопровождаться непропорциональным повышением уровня препарата в плазме.
- В период лечения необходимо контролировать содержание Ca^{2+} и фосфора в сыворотке крови.
- При выраженных побочных явлениях дозу препарата уменьшают или прекращают лечение.

С осторожностью назначать:

- при алкоголизме;
- при сердечной недостаточности;
- при сахарном диабете;
- при лихорадке;
- при печеночной недостаточности;
- при кахексии;
- при порфирии;
- при системной красной волчанке.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- гастрит;
- снижение аппетита;
- тошнота;
- рвота;
- гастралгия;
- гиперплазия десен.

Со стороны системы крови:

- лейкопения;
- апластическая анемия;
- мегалобластная, B_{12} -дефицитная анемия;
- агранулоцитоз;
- лимфоаденопатия.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- лихорадка;
- эксфолиативный дерматит с гепатитом.

Со стороны органа зрения:

- диплопия;
- нистагм;
- боль в глазах.

Со стороны нервной системы:

- тремор;
- атаксия;
- раздражительность;
- бессонница;
- головокружение.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- дизартрия;
- латентная остеопатия;
- полиартрит.

Со стороны обмена веществ:

- снижение массы тела.

Другие эффекты:

- тератогенное действие в виде уродств лицевой части черепа, деформаций скелета и пороков сердца;
- при длительном применении (через 2—5 мес) — нарушение кальциево-фосфорного обмена;
- изменения соединительной ткани (огрубение черт лица, контрактуры Дюпюитрена).

Передозировка

Симптомы: при концентрации в крови у детей более 20 мг/л возможно развитие острой интоксикации — нистагм, атаксия, нарушение психики, боли в суставах; в более тяжелых случаях — брадикардия, трепетание предсердий, мерцание желудочков, асистолия и кома.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Парацетамол	Усиление гепатотоксичности и удлинение эффекта парацетамола
Хлорпромазин	Увеличение токсичности хлорпромазина
Производные фенотиазина	Увеличение токсичности производных фенотиазина
Производные резерпина	Увеличение токсичности производных резерпина
Амиодарон	Увеличение концентрации фенитоина в крови
Антациды, содержащие соли Al^{3+} , Mg^{2+}	Снижение биодоступности фенитоина на 20%
Карбонат кальция	Снижение биодоступности фенитоина на 20%
Препараты для парентерального питания	Снижение биодоступности фенитоина на 20%

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Сукральфат	Снижение биодоступности фенитоина на 20%
Сульфат кальция	Снижение абсорбции фенитоина на 20%
Антикоагулянты непрямого действия	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Хлорамфеникол	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Циметидин	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Дисульфирам	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Противовирусная вакцина	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Изониазид	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Метилфенидат	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Фенилбутазон	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Ранитидин	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Салицилаты	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Сульфаниламиды	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина

Группы и ЛС	Результат
Флуконазол	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Кетоконазол	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Миконазол	Замедление метаболизма, повышение активных концентраций в крови и усиление противосудорожного действия фенитоина
Противосудорожные средства (сукцинимид, карбамазепин)	Ускорение биотрансформации противосудорожных средств (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается их концентрация в крови
Эстрогеносодержащие контрацептивы	Ускорение биотрансформации эстрогенов (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается их концентрация в крови
Глюкокортикоиды	Ускорение биотрансформации глюкокортикоидов (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается их концентрация в крови
Минералокортикоиды	Ускорение биотрансформации минералокортикоидов (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается их концентрация в крови
АКТГ	Ускорение биотрансформации АКТГ (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Циклоспорин	Ускорение биотрансформации циклоспорина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Дакарбазин	Ускорение биотрансформации дакарбазина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови

Группы и ЛС	Результат
Гликозиды наперстянки	Ускорение биотрансформации препаратов наперстянки (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается их концентрация в крови
Дизопирамид	Ускорение биотрансформации дизопирамида (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Доксициклин	Ускорение биотрансформации доксициклина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Фуросемид	Ускорение биотрансформации фуросемида (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Стрептозоцин	Уменьшение токсического действия стрептозоцина на β -клетки поджелудочной железы
Леводопа	Ускорение биотрансформации леводопы (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается ее концентрация в крови
Микселетин	Ускорение биотрансформации микселитина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Хинидин	Ускорение биотрансформации хинидина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Метадон	Ускорение биотрансформации метадона (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови

Группы и ЛС	Результат
Празиквантель	Ускорение биотрансформации празиквантеля (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Витамин Д	Ускорение биотрансформации витамина Д (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Аминофиллин	Ускорение биотрансформации аминофиллина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Кофеин	Ускорение биотрансформации кофеина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Теofilлин	Ускорение биотрансформации теofilлина (за счет индукции микросомальных ферментов печени), в результате чего снижается его концентрация в крови
Трициклические антидепрессанты	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Бупропион	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Клозапин	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Галоперидол	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Локсапин	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Мапротилин	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Молиндон	Снижает противосудорожное действие (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группы и ЛС	Результат
Фенотиазины	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Пимозид	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Тиоксантены	Снижают противосудорожное действие (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Сульфинпиразон	Снижение противосудорожного действия (поэтому может потребоваться коррекция дозы фенитоина)
Глюкоза	Повышение уровня глюкозы в крови
Инсулин	Снижение гипогликемизирующего эффекта
Пероральные гипогликемизирующие средства	Снижение гипогликемизирующего эффекта
Левотироксин	Нарушение комплексообразования левотироксина с белками плазмы на 15—25%
Барбитураты	Изменение концентрации в крови барбитуратов (возникает необходимость в мониторинговании)
Примидон	Изменение концентрации в крови примидона (возникает необходимость в мониторинговании)
Флуоксетин	Изменение концентрации в крови флуоксетина (возникает необходимость в мониторинговании)
Фолиевая кислота	Изменение концентрации в крови фолиевой кислоты
Диазоксид	Снижение гипергликемической активности фенитоина
Допамин	Развитие аритмии и снижение АД
Инфлюран	Использование фенитоина перед наркозом может усиливать метаболизм анестетика и повышать риск развития гепатотоксичности и нефротоксичности
Галотан	Использование фенитоина перед наркозом может усиливать метаболизм анестетика и повышать риск развития гепатотоксичности и нефротоксичности

Группы и ЛС	Результат
Метоксифлюран	Усиление метаболизма анестетика и повышение риска развития гепатотоксичности и нефротоксичности
Лидокаин	Возможно угнетение сердечной деятельности, при этом значительно возрастает метаболизм лидокаина
β-адреноблокаторы	Возможно угнетение сердечной деятельности, при этом значительно возрастает метаболизм β-адреноблокаторов
Омепразол	Замедление биотрансформации фенитоина в печени за счет ингибирования системы цитохрома P450
Рифампин	Ускорение биотрансформации фенитоина в печени
Тразодон	Повышение концентрации фенитоина в крови
Вальпроевая кислота	Взаимное ингибирование метаболизма, что может привести к повышению гепатотоксичности
Фенобарбитал	Взаимное усиление элиминации
Карбамазепин	Взаимное усиление элиминации
Препараты группы изониазидов	Замедление биотрансформации фенитоина в печени, усиление его побочных эффектов
Ацетилсалициловая кислота	Замедление биотрансформации фенитоина в печени, усиление его побочных эффектов
Хлорамфеникол	Замедление биотрансформации фенитоина в печени, усиление его побочных эффектов
Дисульфирам	Замедление биотрансформации фенитоина в печени, усиление его побочных эффектов

Синонимы

Дифенин (Россия), Дифенин (Украина)

**Фенофибрат
(Fenofibrate)**

Фибраты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Капс. 200 мг

Капс. пролонгированного действия 250 мг

Механизм действия

Увеличивает активность липопротеинлипазы, повышает катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, увеличивает содержание ЛВП. В тканях превращается в активный метаболит — фенофиброевую кислоту.

Основные эффекты

- Гиполипидемическое действие. Снижает общий холестерин крови на 20—25%, триглицеридов крови — на 40—45%. При длительной эффективной терапии уменьшаются экстравазкулярные отложения холестерина. Уменьшает содержание ЛПОНП, ЛПНП (в меньшей степени), повышает содержание антиатерогенных ЛПВП; нарушает синтез жирных кислот.
- Антиагрегантное действие. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает повышенное содержание фибриногена в плазме.
- Урикозурическое действие. Снижает концентрацию мочевой кислоты в плазме крови на 25%.
- Умеренное гипогликемическое действие (у больных сахарным диабетом).

Фармакокинетика

TC_{max} — 5 ч. При приеме 200 мг/сут средняя концентрация в плазме — 15 мкг/мл; величина C_{ss} поддерживается в течение всего периода лечения. Связь с белками плазмы (альбумином) — высокая. В тканях превращается в активный метаболит — фенофиброевую кислоту.

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 20 ч.

Выводится почками через кишечник. Не кумулирует; не выводится при гемодиализе.

Показания

- Гиперхолестеринемия (тип IIa), эндогенная гипертриглицеридемия (тип IV) и их сочетание (типы IIb и III) при недостаточной эффективности соблюдаемой подобранной диеты, повышенном содержании холестерина в крови на фоне диеты и/или наличии сопутствующих факторов риска.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым — по 200—400 мг/сут в 3 приема. Препараты, содержащие микроионизированный фенофибрат, — из расчета 200 мг фенофибрата 1 р/сут. Детям — 5 мг/кг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Лечение должно проводиться в сочетании с гиполипидемической диетой и под контролем врача. При отсутствии удовлетворительного эффекта через 3—6 мес приема может быть на-

значена сопутствующая или альтернативная терапия.

- Рекомендуется контроль содержания трансаминаз каждые 3 мес в первый год терапии, временный перерыв в лечении в случаях повышения содержания фермента SGPT более 100 МЕ, исключение из одновременной терапии гепатотоксических препаратов.

С осторожностью назначать:

- при печеночной и/или почечной недостаточности;
- при желчно- или почечнокаменной болезни;
- при гипертрофическом циррозе печени;
- при алкоголизме.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- холелитиаз;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- повышение активности КФК;
- миалгия;
- миозит;
- рабдомиолиз.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны нервной системы:

- головокружение.

Другие эффекты:

- усталость;
- кожные аллергические реакции.

Передозировка

Симптомы: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии), миалгии.

Лечение: специфического антидота не существует, проведение дезинтоксикационной терапии.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты	Усиление эффекта (возможны кровотечения)
Пероральные контрацептивы	Снижение действия фенофибрата

Синонимы

Липантил (Франция), Нофибал (Венгрия)

Фентоламин (Phentolamine)

α -адреноблокаторы

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 10 мг/мл

Механизм действия

Периферический вазодилататор, блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Блокирует серотониновые рецепторы.

Основные эффекты

Вызывает быстрый артерио- и венодилатирующий эффект, что приводит к снятию спазма и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек.

- Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий и вен, уменьшает ОПСС и АД.
- Вызывает увеличение ЧСС, сократимости миокарда, сердечного выброса.
- Стимулирует гладкую мускулатуру ЖКТ, повышает продукцию соляной кислоты в желудке.
- Блокирует серотониновые рецепторы, способствует высвобождению серотонина из тучных клеток.

Фармакокинетика

Связь с белками — 54%. **Выводится** почками — 70% дозы препарата и его метаболитов в течение первых 24 ч; остальные 30% — через кишечник. В течение первых 3 дней выведенное количество — 79% дозы.

Показания

- Феохромоцитома.
- Купирование и профилактика гипертонических кризов (в т.ч. до и во время хирургического вмешательства).
- Профилактика некроза кожи после введения норадреналина.
- Возможно применение для купирования гипертонических кризов, вызванных внезапной отменой клонидина или приемом тираминсодержащих продуктов на фоне лечения неселективными ингибиторами МАО.

Способ применения и дозы

Для купирования и профилактики **гипертонических кризов** у больных с феохромоцитомой вводят **в/в** в дозе 2—5 мг. Разовая доза для детей составляет 1 мг. Для профилактики вводят за 2 ч до хирургического вмешательства.

Для профилактики **некроза кожи** после паравенозного введения норадреналина в течение 12 ч следует ввести в область проникновения норадреналина 5—10 мг фентоламина.

Противопоказания

- Артериальная гипотензия.
- Инфаркт миокарда.
- Кардиогенный шок.
- Ишемическая болезнь сердца (в т.ч. стенокардия).
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии**С осторожностью назначать:**

- у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- у лиц пожилого возраста.

Побочные эффекты**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- аритмия;
- приступы стенокардии;
- инфаркт миокарда (единичные случаи).

Со стороны нервной системы:

- головокружение.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- боли в животе;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Со стороны дыхательной системы:

- заложенность носа.

Передозировка

Симптомы: снижение АД (вплоть до коллапса), рефлекторная тахикардия, аритмии, потливость, рвота, диарея, гипогликемия.

Лечение: непрерывное в/в введение норэпинефрина, плазмозаменителей; ноги пациента должны находиться в приподнятом положении (эпинефрин может вызвать дальнейшее снижение АД). Избыточная кардиостимуляция — в/в медленно, β -адреноблокатор.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Антипсихотические средства	Усиление гипотензивного действия
Анксиолитики	Усиление гипотензивного действия

Синонимы

Регитин (Швейцария), Фентоламина гидрохлорид (Россия)

**Флувастатин
(Fluvastatin)**

Статины (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Капс. 20 мг; 40 мг

Табл. пролонгированного действия, п.о., 80 мг

Механизм действия

Флувастатин является конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей ГМГ-КоА в мевалонат — предшественник стеролов, в частности холестерина. Подавление синтеза холестерина в печени уменьшает его содержание в гепатоцитах, что стимулирует образование рецепторов к ЛПНП и тем самым увеличивает захват циркулирующих частиц ЛПНП гепатоцитами. Эффект отмечается через 2 нед, достигает максимальной выраженности в пределах 4 нед от начала лечения и сохраняется на протяжении всей терапии.

Основные эффекты

- Гипохолестеринемическое, антиатеросклеротическое действие (снижение в плазме содержания общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ, а также повышение уровня Хс-ЛПВП).

Фармакокинетика

$C_{\max}$, АУС, $T_{1/2}$ флувастатина зависят от принимаемой лекарственной формы, времени приема пищи, содержания жиров в пище, длительности приема препарата и индивидуальных особенностей метаболизма.

Абсорбция препарата быстрая и полная (98%), прием пищи снижает ее скорость. После приема внутрь таблеток ретард всасывание флувастатина происходит на 60% медленнее. При этом среднее время удержания препарата в плазме возрастает примерно на 4 ч.

Биодоступность — 24%. Объем распределения — 330 л. Связь с белками плазмы — более 98%.

Метаболизируется в печени, подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень (до поступления в системный кровоток). Существует вероятность кумуляции препарата у больных с печеночной недостаточностью. Выводится в виде метаболитов через желчные пути — 93%, с мочой — 6%, в неизмененном виде — 2%. Биотрансформация флувастатина не связана с цитохромом Р450, и ее скорость практически не меняется под действием препаратов, влияющих на систему цитохрома Р450.

Основные компоненты, циркулирующие в крови, — флувастатин и фармакологически неактивный метаболит — N-дезизопропил-пропионовая кислота. Гидроксированные метаболиты обладают фармакологической активностью, но в системный кровоток не поступают. Плазменный клиренс (CL/f) составляет $1,8 \pm 0,8$ л/мин. После однократного приема внутрь 40 мг $T_{1/2}$ в конечной фазе составляет $2,3 \pm 0,9$ ч. После однократного приема ретардной формы (80 мг) натощак $T_{1/2}$ — $7 \pm 3,8$ ч.

Концентрация в плазме крови не зависит от пола или возраста больного, вместе с тем выяв-

лен более выраженный эффект у женщин и пациентов пожилого возраста.

Показания

- Первичная гиперхолестеринемия (при неэффективности диетотерапии).
- Смешанная дислипидемия (тип IIa и IIb по классификации Фредериксона).
- Коронарный атеросклероз на фоне первичной гиперхолестеринемии, в т.ч. незначительно выраженной (для замедления прогрессирования заболевания).

Способ применения и дозы

Внутрь, вечером или перед сном, независимо от приема пищи. Капсулы или таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Перед началом лечения больного нужно перевести на стандартную гипохолестериновую диету, которую необходимо соблюдать и во время лечения.

Начальная доза — 40 мг или 80 мг 1 р/сут. В легких случаях заболевания может быть достаточной доза 20 мг/сут.

Возможно применение в комбинации с препаратами, препятствующими всасыванию желчных кислот в кишечнике, — перед сном, не менее чем через 4 ч после их приема.

Начальную дозу следует подбирать индивидуально, с учетом исходного и целевого уровней холестерина ЛПНП.

Коррекцию дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от достигнутого эффекта, с интервалом не менее 4 нед.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острые заболевания печени.
- Повышение активности печеночных трансаминаз.
- Беременность.
- Период лактации.
- Репродуктивный возраст у женщин, не применяющих надежных методов контрацепции.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом лечения и периодически в процессе лечения рекомендуется проводить функциональные «печеночные» тесты. Если активность АСТ или АЛТ в 3 раза превышает верхнюю границу нормы и стойко сохраняется на этом уровне, лечение следует прекратить.
- У больных, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, описаны случаи развития миопатии, включая миозит и рабдомиолиз. Миопатию можно заподозрить у больных с необъяснимой диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и значительным повышением уровня КФК (превышающим верхнюю границу нормы более чем в 10 раз). Больным нужно рекомендовать незамедлительно

сообщать о непонятных мышечных болях, болезненности или слабости мышц, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры.

- При выраженном повышении уровня КФК, диагностированной миопатии или подозрении на миопатию лечение флувастатином должно быть немедленно прекращено.
- В настоящее время нет данных о применении флувастатина у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.
- У больных с нарушениями функции почек любой степени тяжести и у пожилых больных нет необходимости проводить коррекцию дозы. Опыт применения флувастатина у лиц моложе 18 лет отсутствует, его нельзя рекомендовать для лечения больных этой группы.
- Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы снижают синтез холестерина и, вероятно, др. биологически активных веществ — производных холестерина, при назначении этих препаратов беременным женщинам они могут нанести вред плоду (если на фоне лечения препаратом наступает беременность, лечение следует прекратить).

С осторожностью назначать:

- лицам, злоупотребляющим алкоголем и имеющим заболевания печени в анамнезе.

Побочные эффекты

Частота встречаемости побочных эффектов: возникающие «часто» — более 10%, «иногда» — 1—10%, «редко» — 0,001—1%, «очень редко» — менее 0,001%. Наиболее часто встречаются незначительные симптомы со стороны ЖКТ, бессонница и головная боль.

Со стороны пищеварительной системы:

- диспепсия (часто): тошнота, запор или диарея;
- боли в животе (часто);
- повышение активности «печеночных» трансаминаз, ЩФ;
- гепатит (очень редко).

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- бессонница (часто);
- парестезии;
- дизестезия;
- гипестезия (иногда).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- повышение активности КФК;
- миопатия: миалгия, мышечная слабость (редко);
- миозит;
- рабдомиолиз (очень редко).

Аллергические реакции:

- сыпь;
- крапивница;
- ангионевротический отек (редко);
- экзема, дерматит (очень редко);
- васкулит;

- волчаночно-подобный синдром (очень редко).

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Передозировка

Лечение: при передозировке показана симптоматическая и дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота не существует.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Секвестранты желчных кислот	Уменьшение всасывания флувастатина
Циметидин	Незначительное повышение биодоступности флувастатина
Ранитидин	Незначительное повышение биодоступности флувастатина
Омепразол	Незначительное повышение биодоступности флувастатина
Кетоконазол	Незначительное снижение биодоступности флувастатина
Эритромицин	Незначительное снижение биодоступности флувастатина
Итраконазол	Незначительное снижение биодоступности флувастатина
Рифампицин	Уменьшение биодоступности флувастатина на 50%
Непрямые антикоагулянты	Увеличение протромбинового времени и повышение риска кровотечения

Синонимы

Лескол (Швейцария), Лескол (Испания), Лескол ЭЛ (Швейцария)

Флунаризин (Flunarizine)

Блокаторы кальциевых каналов IV типа

Форма выпуска

Капс. 5 мг

Особенность химической структуры

Производное дифенилпиперазина.

Механизм действия

Блокирует кальциевые каналы сосудов (преимущественно действует на сосуды головного мозга).

Основные эффекты

- Расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, препятствует их спазму, улучшает мозговой кровоток, особенно в ишемизированных областях.
- Предупреждает гипоксию мозга.
- Предотвращает приступ мигрени.
- Оказывает антигистаминный эффект и уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата.
- Снижает частоту возникновения и тяжесть головной боли сосудистого генеза.
- Не оказывает влияния на проводимость и сократимость сердечной мышцы, не влияет на ЧСС. Практически не обладает гипотензивным эффектом.
- Максимальный терапевтический эффект развивается через несколько недель после начала терапии.

Фармакокинетика

Абсорбция — 90%, связь с белками плазмы — 99%; $T_{C_{max}}$ при приеме внутрь — 2—4 ч; C_{max} в плазме — 39—115 нг/мл.

Имеет эффект «первого прохождения» через печень; $T_{1/2}$ — 19 дней.

Выведение медленное и длительное: почками (1% в неизменном виде, менее 0,2% в первые 48 ч) и с желчью (менее 6% в первые 48 ч).

Показания

- Мигрень (профилактика приступов).
- Неврологические расстройства при субарахноидальном кровоизлиянии.
- Нарушение мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов головного мозга, гипоксия, состояние после инсульта).
- Вестибулярные нарушения.
- Нарушения периферического кровообращения.
- Эпилепсия (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь. Для профилактики мигрени и при головокружении — по 10 мг 1 р/сут на ночь. При эпилепсии — по 15—20 мг 1 р/сут. Через две недели приема дозу снижают до 5—10 мг/сут в 1—2 приема. Детям с массой тела менее 40 кг назначают 5 мг 1 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В начальном периоде лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.
- Возможно повышение концентрации пролактина в плазме.

С осторожностью назначать:

- при депрессии (в т.ч. в анамнезе);
- при экстрапирамидных нарушениях (в т.ч. в анамнезе, синдроме Паркинсона);
- при нарушении функции печени;
- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД;
- стенокардия вплоть до развития инфаркта миокарда;
- аритмии;
- прилив крови к лицу и ощущение жара.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- экстрапирамидные (паркинсонические) нарушения (у пожилых пациентов);
- депрессия;
- сонливость;
- повышенная утомляемость.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- гастралгия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- артралгия;
- отечность суставов.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны обмена веществ:

- увеличение массы тела.

Передозировка

Симптомы: тахикардия, снижение АД.

Лечение: при гипотензии проводится инфузия плазмозамещающими растворами, при необходимости используются допамин, добутамин.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Ингаляционные анестетики	Усиление гипотензивного действия
Препараты лития	Увеличение риска возникновения побочных эффектов
Препараты кальция	Снижение гипотензивного эффекта
Прокаинамид	Повышение риска значительного удлинения интервала QT
Рифампицин	Уменьшение биодоступности
Хинидин	Повышение риска значительного удлинения интервала QT
Циметидин	Повышение концентрации БКК в плазме

Синонимы

Номигрэйн (Индия), Сибелиум (Бельгия)

Фозиноприл (Fosinopril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Является пролекарством. В организме из фозиноприла образуется активный метаболит фозиноприлат, который конкурентно ингибирует активность АПФ, что приводит к снижению скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а также прямому снижению секреции альдостерона. Препятствует распаду брадикинина.

Основные эффекты

- Оказывая вазодилатирующее действие, уменьшает ОПСС (с этим связан гипотензивный эффект), давление заклинивания в легочных капиллярах (преднагрузку). Повышает минутный объем сердца и толерантность к нагрузке.
- При гипертонии и гипертрофии левого желудочка лечение приводит к снижению массы желудочка и толщины стенки перегородки. Длительное лечение не приводит к метаболическим нарушениям.
- После приема внутрь гипотензивный эффект развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 3—6 ч и сохраняется 24 ч.

Фармакокинетика

Медленно всасывается из ЖКТ (прием пищи уменьшает скорость всасывания). **Биодоступность** — 36% (независимо от приема пищи), в слизистой оболочке ЖКТ, крови и печени метаболизируется с образованием активного метаболита — фозиноприлата. TC_{max} — 2—4 ч, $T_{1/2}$ — 12—15 ч. Связь с белками плазмы — 97—98%, имеет относительно небольшой объем распределения и в малой степени сорбируется клеточными компонентами. **Не проникает** через ГЭБ.

Выводится с желчью, почками.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 10 мг/сут 1 р/сут; при необходимости доза может быть увеличена до 40 мг. Дозу следует подбирать в соответствии с динамикой АД. Максимальная суточная доза — 80 мг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к фозиноприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- До и во время лечения необходим мониторинг АД, функции почек, содержания K^+ в плазме, контроль содержания Na^+ в периферической крови, содержание K^+ , креатинина, мочевины, контроль концентрации электролитов и «печеночных» ферментов в крови.
- Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении др. работы, требующей повышенного внимания, т.к. возможно головокружение, особенно после начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретические средства.
- Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений или жаркой погоде из-за риска дегидратации и гипотензии вследствие уменьшения объема жидкости.
- Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей тяжелой сердечной недостаточностью должны начинать лечение в условиях тщательного медицинского контроля.
- Перед началом терапии ингибиторами АПФ и в процессе лечения проводят подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы (1 р/мес в первые 3—6 мес лечения и, с периодическими интервалами, до 1 года) у больных с повышенным риском нейтропении, при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани, у получающих высокие дозы, при первых признаках инфекции.
- Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам, находящимся на малосолевой или бессолевой диете (повышенный риск развития гипотензии).
- Безопасность и эффективность применения в педиатрической практике: за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.
- У новорожденных и грудных детей имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за уменьшения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ; рекомендуются более низкие начальные дозы и тщательное наблюдение.
- Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.
- При использовании ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности возможны олиго-

гидроамнион, гипотензия плода и новорожденного, олигурия и летальные исходы.

С осторожностью назначать:

- при реноваскулярной гипертензии;
- при сердечной недостаточности;
- при гиперкалиемии;
- при отеке Квинке в анамнезе;
- при пригиповолемии и/или пониженной осмолярности плазмы крови;
- у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- ортостатический коллапс;
- тахикардия;
- аритмии;
- стенокардия;
- обмороки.

Со стороны мочевыделительной системы:

- протеинурия;
- олигурия.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- чувство усталости.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- панкреатит;
- гепатит;
- повышение печеночных трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- бронхоспазм;
- фарингиты;
- синуситы.

Со стороны обмена веществ:

- повышение концентрации креатинина;
- повышение концентрации мочевины.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миалгии;
- артралгии.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- фотосенсибилизация;
- ангионевротический отек.

Передозировка

Симптомы: снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного равнове-

сия, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: больного поместить в положение лежа с приподнятыми ногами. В легких случаях передозировки — промывание желудка, введение адсорбентов и натрия сульфата в течение 30 мин после приема. При артериальной гипотензии — в/в введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии — применение пейсмекера. Не выводится в ходе гемодиализа.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Повышение риска развития лейкопении
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития лейкопении
Пероральные гипогликемические средства	Повышение выраженности гипогликемического действия
Калийсберегающие диуретики	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Мочегонные средства	Усиление гипотензивного действия
НПВП	Снижение гипотензивного действия
Опиоидные анальгетики	Усиление гипотензивного действия
Поваренная соль	Снижение гипотензивного действия
Препараты лития	Замедление выведения солей лития, повышение риска развития его токсических эффектов
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии.
Прокаинамид	Повышение риска развития лейкопении
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Цитостатические средства	Повышение риска развития лейкопении
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия

Синонимы

Моноприл (Италия)

Х

Хинаприл (Quinapril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл., п.о., 5 мг; 10 мг; 20 мг; 40 мг

Механизм действия

В организме образуется активный метаболит — хинаприлат, который конкурентно ингибирует активность АПФ, снижает скорость превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Снижается секреция альдостерона. Также, по-видимому, оказывает влияние на кинин-калликреиновую систему, препятствуя распаду брадикинина.

Основные эффекты

- Гипотензивный эффект обусловлен уменьшением ОПСС (постнагрузка). Также хинаприл уменьшает давление заклинивания в легочных капиллярах (преднагрузка), сопротивление в легочных сосудах; повышает минутный объем сердца и толерантность к нагрузке.
- При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Усиливает коронарный и почечный кровотоки. Снижает агрегацию тромбоцитов.
- Начало действия после приема однократной дозы — через 1 ч, максимум — через 2—4 ч, продолжительность зависит от величины принятой дозы (до 24 ч). Полный терапевтический эффект развивается через несколько нед после начала терапии.

Фармакокинетика

Абсорбция — быстрая, составляет 60%. Прием пищи не влияет на степень всасывания, но может увеличить TC_{max} (жирная пища может уменьшить всасывание).

Биодоступность — 38%. Гидролизруется в слизистой ЖКТ и частично в печени до активного метаболита хинаприлата. TC_{max} хиналаприла — 1 ч, хиналаприлата — 2 ч. Связь с белками плазмы у хиналаприлата — 97%. Не проходит через гематоэнцефалический барьер. **Выводится** почками — 61% (56% в виде хиналаприла и хинаприлата) и через кишечник — 37%. $T_{1/2}$ хи-

налаприла — 1—2 ч, хиналаприлата — 3 ч. Выведение хиналаприлата может снижаться у пожилых пациентов (65 лет и старше) и при сердечной недостаточности вследствие снижения функции почек. Практически не выводится при проведении гемодиализа.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т.ч. реноваскулярная).
- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь.

При артериальной гипертензии — в начальной дозе 10 мг 1 или 2 р/сут. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть увеличена через 3 нед до 20 мг (однократно или в 2 приема). Средняя терапевтическая доза — 10—20 мг/сут; максимальная доза — 80 мг/сут (в 2 приема).

Для больных с почечной недостаточностью при КК 30—60 мл/мин и для больных старше 65 лет начальная доза — 5 мг/сут; поддерживающая — 5—10 мг/сут; максимальная — 20 мг/сут.

При хронической сердечной недостаточности — по 2,5 мг/сут однократно. Поддерживающая доза — 5—40 мг/сут однократно или в 2 равных разделенных дозах.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к хинаприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (в т.ч. в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ).
- Выраженные нарушения функции печени.
- Выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Двусторонний стеноз почечной артерии и стеноз артерии единственной почки.
- Состояние после трансплантации почки.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Гиперкалиемия.
- Стеноз устья аорты или др. препятствия оттоку крови из левого желудочка.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- До и во время лечения необходим мониторинг АД, функции почек, содержания калия в плаз-

ме, контроль содержания гемоглобина в периферической крови, креатинина, мочевины, контроль концентрации электролитов и «печеночных» ферментов в крови.

- Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении др. работы, требующей повышенного внимания, т.к. возможно головокружение, особенно после начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретические средства.
- Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений или жаркой погоде из-за риска дегидратации и гипотензии вследствие уменьшения объема жидкости.
- Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам со сниженным ОЦК (в т.ч. в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления NaCl, проведении гемодиализа, поносе и рвоте) из-за повышенного риска развития внезапного снижения АД после применения даже начальной дозы АПФ. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения препаратом после стабилизации АД (следует уменьшить дозу).
- Перед началом лечения за 2—3 сут необходимо отменить предшествующую терапию диуретиками, кроме больных со злокачественной или трудно поддающейся лечению гипертензией. У этих больных применение хинаприла можно начинать немедленно, в сниженной дозе, под тщательным медицинским наблюдением (в течение 2 ч после приема и дополнительно 1 ч до стабилизации АД) и осторожно увеличивать дозы.
- Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей тяжелой сердечной недостаточностью должны начинать лечение в условиях стационара.
- Перед началом терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов, а также контроль за лейкоцитарной формулой 1 р/мес в первые 3—6 мес лечения и с периодическими интервалами до 1 года — у больных с повышенным риском нейтропении (при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани, у получающих высокие дозы, при первых признаках развития инфекции).
- Не рекомендуется применение диализных мембран AN69 в сочетании с ингибиторами АПФ (из-за возможности развития у пациентов анафилактических реакций).
- За новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и

сосудосуживающих средств. У новорожденных и грудных детей риск развития олигурии и неврологических расстройств связан с уменьшением почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ; в этом случае рекомендуется применение в более низких начальных дозах и тщательное наблюдение.

- Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

С осторожностью назначать:

- при ангионевротическом отеке в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ;
- при наследственном или идиопатическом ангионевротическом отеке;
- при аортальном стенозе;
- при цереброваскулярных заболеваниях;
- при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермии);
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при сахарном диабете;
- при диете с ограничением натрия;
- при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвоте);
- в пожилом возрасте;
- в возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучены).

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- аритмии;
- ухудшение течения ишемической болезни сердца;
- ухудшение периферического кровообращения при болезни Рейно.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- изменение настроения;
- астенический синдром;
- нарушения сна;
- парестезии конечностей;
- вестибулярные нарушения;
- мышечные судороги (очень редко).

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Со стороны органа слуха:

- шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- тошнота;
- абдоминальные боли;
- запор или диарея;
- снижение аппетита;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- гипербилирубинемия;
- нарушение функции печени;
- нарушение функции поджелудочной железы;
- потеря вкусовых ощущений.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- лейкопения;
- тромбоцитопения;
- нейтропения;
- агранулоцитоз;
- панцитопения.

Со стороны дыхательной системы:

- ринит;
- сухой кашель;
- бронхит;
- бронхоспазм;
- синусит.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушения функции почек.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- отек Квинке.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация;
- алопеция.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия;
- гипонатриемия.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение, слабость, нарушения зрения.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Повышение риска развития лейкопении
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития лейкопении
Инсулин	Повышение выраженности гипогликемического действия
Препараты сульфонилмочевины	Повышение выраженности гипогликемического действия
Калийсберегающие диуретики	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Диуретики	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного действия
Опиоидные анальгетики	Усиление гипотензивного действия

Группы и ЛС	Результат
Препараты лития	Замедление выведения лития и повышение его токсичности
Препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Препараты, вызывающие угнетение коркового мозга	Повышение риска развития нейтропении и/или агранулоцитоза
Прокаинамид	Повышение риска развития лейкопении
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Цитостатические средства	Повышение риска развития лейкопении
Эстрогены	Снижение гипотензивного действия
Этанол	Усиление угнетающего действия на ЦНС этанола

Синонимы

Аккупро (Германия)

**Хининдин
(Quinidine)**

Антиаритмические ЛС I A класса

Форма выпуска

Табл. 200 мг

Табл., п.о., 200 мг

Табл. пролонгированного действия, п.о., 200 мг

Особенность химической структуры

Алкалоид коры хинного дерева.

Механизм действия

Подавляя транспорт ионов Na^+ через «быстрые» натриевые каналы клеточной мембраны кардиомиоцитов, снижает максимальную скорость деполяризации (фаза 0), увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. Снижает возбудимость миокарда, автоматизм и проводимость в предсердиях, атриовентрикулярном узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье. Оказывает М-холиноблокирующее действие, уменьшает сократительную активность миокарда, способствует снижению АД.

Антиаритмическое действие связано с наличием в молекуле хининдина третичной амидной группы. Отрицательный инотропный эффект является результатом угнетения энергообразования в митохондриях. Снижение скорости проведения возбуждения связано с влиянием на процесс деполяризации. Угнетение проводимости под влиянием хининдина проявляется на ЭКГ рас-

ширением комплекса QRS, замедление реполяризации выражается в удлинении интервала QT. В токсических дозах повышает автоматизм волокон Пуркинье. Блокируя М-холинорецепторы, улучшает атриовентрикулярную проводимость.

Основные эффекты

- Оказывает антиаритмическое действие.
- В терапевтических дозах оказывает гипотензивное действие за счет снижения тонуса периферических сосудов (вследствие α -адреноблокирующего эффекта) и отрицательного инотропного эффекта.
- Обладает местнораздражающим действием.
- Угнетает функцию ЦНС, оказывает анальгезирующий и жаропонижающий эффекты.
- Может повышать тонус матки и усиливать ее сокращения.
- Продолжительность действия составляет 6—8 ч — обычные таблетки и 12 ч — пролонгированные формы.

Фармакокинетика

Абсорбция — 95%, **биодоступность** — 90%. Частично подвергается биотрансформации при «первом прохождении» через печень. Связь с белками плазмы — 70—80%; при заболеваниях печени она уменьшается, после травмы, оперативного вмешательства, остановки сердца на фоне инфаркта миокарда возрастает. $T_{\max}$ при приеме внутрь — 3—4 ч; $C_{\max}$ — 5,8 мкг/мл.

Терапевтическая концентрация в крови — 3—6 мкг/мл (токсические эффекты развиваются при уровне выше 8 мкг/мл). У больных сердечной недостаточностью объем распределения уменьшается, у больных циррозом печени — увеличивается. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры небольшая.

$T_{1/2}$ — 6—7 ч, в пожилом возрасте удлинняется.

Выводится почками, на 10—50% — в неизменном виде. Экскреция с материнским молоком незначительная. В небольших количествах выводится при гемодиализе. Перитонеальный диализ неэффективен.

Показания

- Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия.
- Предсердная тахикардия.
- Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.
- Пароксизмы мерцания и трепетание предсердий.
- Профилактика пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (в т.ч. при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта), пароксизмальной желудочковой тахикардии.
- Профилактика фибрилляции желудочков.
- Поддержание синусового ритма после кардиоверсии.

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым: начальная доза — 0,2—0,3 г (для выявления повышенной чувствительности). При необходимости дозу увеличивают до 0,4 г однократно, а при неэффективности — по 0,2 г каждый час до прекращения приступа или до суммарной дозы 1 г. При рецидиве и отсутствии побочных эффектов первая доза может быть увеличена до 0,6 г. Максимальная суточная доза — 4 г.

При использовании пролонгированных форм назначается по 0,3—0,6 г каждые 12 ч, через 3 ч после введения нагрузочной дозы в виде обычных таблеток, составляющей 0,4—0,8 г. При подборе дозы рекомендуется определение концентрации препарата в плазме крови (терапевтический уровень — 2,3—5 мкг/мл).

Детям: внутрь, только в виде непродолгованных лекарственных форм — 6 мг/кг (хинидина сульфата) или 8,25 мг/кг (хинидина полигалактуроната) 5 р/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тромбоцитопеническая пурпура на фоне приема хинидина (в т.ч. в анамнезе).
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Гликозидная интоксикация с нарушением проводимости.
- Тяжелые нарушения внутрижелудочковой проводимости.
- Блокада правой и левой ножек пучка Гиса.
- Кардиогенный шок.
- Миастения.

Предостережения, контроль терапии

- Поскольку хинидин обладает потенциальным кардиотоксическим действием (особенно в дозах выше 2,4 г/сут), при длительном применении необходимы регулярные анализы крови, контроль ЭКГ (начальным признаком интоксикации является удлинение интервала QT на 25%, токсикоза — на 50%), контроль K^+ в эритроцитах и концентрации хинидина в крови.
- При явлениях сердечной недостаточности перед назначением хинидина необходимо добиться компенсации.
- В настоящее время в/в путь введения практически не используется из-за опасности развития выраженной артериальной гипотензии.
- При сопутствующей почечной или печеночной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста требуется определение концентрации в плазме для точного подбора дозы.
- Не отмечено нежелательного влияния хинидина на плод при использовании во время беременности, однако хинин (стереоизомер хинидина) вызывает глухоту, замедление или неправильное развитие конечностей и черепа плода. В связи со способностью хинидина по-

вышать тонус матки и усиливать ее сокращения имеется опасность выкидыша.

- Пролонгированные формы не следует применять у детей.

С осторожностью назначать:

- при желудочковых тахикардиях, сопровождающихся удлинением интервала QT;
- при сердечной недостаточности II—III функционального класса;
- при атриовентрикулярной блокаде I ст.;
- при синдроме слабости синусового узла;
- при артериальной гипотензии;
- при бронхиальной астме;
- при эмфиземе легких;
- при тиреотоксикозе;
- при гипокалиемии;
- при острых инфекционных заболеваниях;
- при тромбоцитопении;
- при гиперплазии предстательной железы;
- при закрытоугольной глаукоме;
- при печеночной недостаточности;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея;
- гепатит.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- желудочковая пароксизмальная тахикардия;
- аритмии типа «пируэт»;
- фибрилляция желудочков;
- асистолия;
- снижение АД;
- синусовая брадикардия.

Аллергические реакции:

- крапивница;
- лихорадка;
- кожная сыпь;
- зуд;
- гиперемия кожных покровов;
- волчаночноподобный синдром.

Со стороны кожи и ее производных:

- фотосенсибилизация.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- шум в ушах.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Передозировка

Симптомы: угнетение сердечной деятельности, трепетание предсердий с желудочковой тахикардией, хинидиновый шок (асистолия, тяже-

лые нарушения ритма желудочков), снижение АД, диплопия, головокружение, звон в ушах, потеря слуха.

Лечение: показаны индукция рвоты и промывание желудка, кислород, гипотензивные средства, препараты, подкисляющие мочу, ИВЛ, электрокардиостимуляция, инфузионная терапия, гемодиализ.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов
Миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
Антимиастенические ЛС	Уменьшение эффекта антимиастенических средств
Бетаникол	Уменьшение эффекта бетаникола
Бретилий	Уменьшение эффекта бретилия
Хинин	Повышение риска хинидиновой интоксикации
Антиаритмические ЛС	Повышение риска развития аритмий
Антациды	Замедление абсорбции хинидина
Противодиарейные ЛС	Замедление абсорбции хинидина
Вещества, подщелачивающие мочу (антациды, содержащие Ca^{2+} или Mg^{2+} ; ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат)	Повышение токсичности хинидина
Калийсодержащие препараты	Повышение токсичности хинидина
Фенотиазины	Усиление кардиодепрессивного действия
Резерпин	Усиление кардиодепрессивного действия
Антихолинергические ЛС (атропин, платифиллин)	Усиление М-холиноблокирующего действия
Холиномиметики и антихолинэстеразные ЛС (ацетилхолин, пилокарпин, прозерин)	Ослабление М-холиноблокирующего действия
Циметидин	Уменьшение общего клиренса и удлинение $T_{1/2}$
Стимуляторы печеночного метаболизма (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин)	Увеличение скорости выведения убаина
Ранитидин	Индукция желудочковых экстрасистол

Синонимы

Кинидин Дурулес (Швеция), Хинидина сульфат (Россия), Хинипэк (Россия)

Хлорталидон (Chlortalidone)

Тиазидоподобные диуретики

Форма выпуска

Табл., п.о., 50 мг

Механизм действия

Ингибирует активную реабсорбцию натрия, хлора и эквивалентных количеств воды в дистальных канальцах почечного нефрона. Выведение калия и магния, бикарбоната через почки увеличивается, в то время как выведение кальция, уратов снижается.

Основные эффекты

- Вызывает незначительное снижение АД, выраженность гипотензивного действия постепенно нарастает и проявляется в полной мере через 2—4 нед после начала терапии.
- В начале терапии вызывает значительное снижение объема внеклеточной жидкости, ОЦК и сердечного выброса; однако после нескольких недель применения эти показатели возвращаются к уровню, близкому к исходному.
- Подобно тиазидным диуретикам, вызывает снижение полиурии у больных почечным сахарным диабетом.
- Начало действия — через 2—4 ч после приема внутрь, максимальный эффект — через 12 ч, длительность действия — 2—3 сут.

Фармакокинетика

Абсорбция имеет неустойчивый характер. **Биодоступность** — 64%. После приема внутрь 50 мг и 100 мг $C_{\max}$ достигается через 12 ч и составляет 9,4 ммоль/л и 16,5 ммоль/л. Связь с белками плазмы — 76%. $T_{1/2}$ — 40—50 ч. **Выводится** почками в неизмененном виде. **Проникает** в грудное молоко. При хронической почечной недостаточности может кумулировать.

Показания

- Хроническая сердечная недостаточность (II А и II Б стадии).
- Артериальная гипертензия.
- Отечный синдром.

Способ применения и дозы**Внутрь.**

При легкой степени артериальной гипертензии — 25 мг 1 р/сут или 50 мг 3 р/нед; при необходимости возможно повышение дозы до 50 мг/сут.

При отежном синдроме начальная доза — 100—120 мг через день; в тяжелых случаях — 100—200 мг/сут в течение первых нескольких дней (дозы выше 120 мг обычно не вызывают увеличения диуретического эффекта), затем необходимо перейти на поддерживающую дозу — 100—50—25 мг/сут 3 р/нед.

Несахарный почечный диабет (у взрослых): начальная доза — 100 мг 2 р/день, поддерживающая доза — 50 мг/день.

При длительной терапии рекомендуют назначать наименьшую эффективную дозу, достаточную для поддержания оптимального эффекта, особенно у пожилых пациентов. Средняя суточная доза для детей — 2 мг/кг.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к производным сульфонамидов).
- Гипокалиемия.
- Гипохлоремический алкалоз.
- Анурия.
- Печеночная кома.
- Беременность.
- Сахарный диабет (тяжелые формы).
- Подагра.
- Кормление грудью.

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо периодически определять электролиты крови, особенно у пациентов, принимающих препараты наперстянки.
- Не рекомендуется назначать пациентам очень строгую бессолевую диету.
- При появлении признаков гипокалиемии (мышечной слабости, аритмии) либо при наличии у больных дополнительной возможности потери K^+ (при рвоте, диарее, недостаточности питания, циррозе печени, гиперальдостеронизме, терапии АКГГ, ГКС) показана заместительная терапия препаратами калия.
- У пациентов с гиперлипидемией следует постоянно наблюдать за липидами в сыворотке крови (в случае повышения их содержания терапию следует прекратить).
- На фоне приема тиазидных диуретиков отмечалось обострение системной красной волчанки. Хотя подобных явлений при приеме хлорталидона не выявлено, при его назначении больным с системной красной волчанкой следует соблюдать осторожность.

С осторожностью назначать:

- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при аллергических реакциях;
- при бронхиальной астме;
- при системной красной волчанке.

Побочные эффекты**Со стороны сердечно-сосудистой системы:**

- артериальная гипотензия;
- аритмия (вследствие гипокалиемии).

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- гастроспазм;
- запор или диарея.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- парестезии;
- астенический синдром (слабость, усталость).

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения;
- лейкопения.

Со стороны обмена веществ:

- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- гипомagneмия;
- гипохлоремический алкалоз;
- гиперкальциемия;
- гиперурикемия (в т. ч. обострение подагры);
- гипергликемия.

Со стороны кожи и ее производных:

- кожная сыпь.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, сонливость, гиповолемия, чрезмерное снижение АД, аритмия, судороги.

Лечение: вызвать рвоту, промыть желудок, назначить внутрь активированный уголь; симп-

томатическая терапия (в т.ч. в/в введение солевых растворов для восстановления электролитного баланса крови).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Амфотерицин	Повышение вероятности возникновения гипокалиемии
Гипотензивные препараты	Усиление гипотензивного действия
ГКС	Повышение вероятности возникновения гипокалиемии
Карбеноксолон	Повышение вероятности возникновения гипокалиемии
НПВС	Снижение мочегонного и гипотензивного действия препарата.
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития нарушений сердечного ритма

Синонимы

Апо-Хлорталидон (Канада), Атегексал композитум (Германия), Атенолол комп (Германия), Гигротон (Швейцария), Оксодолин (Россия), Теноретик (Великобритания), Тенорик (Индия)

Ц

Целипролол (Celiprolol)

β -адреноблокаторы

Форма выпуска

Табл., п.о., 100 мг; 200 мг; 400 мг

Механизм действия

Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток Ca^{2+} .

Обладает слабо выраженной α_2 -адреноблолирующей активностью, что обуславливает наличие сосудорасширяющего действия.

Основные эффекты

- Гипотензивный эффект связан с отрицательным инотропным действием и уменьшением сердечного выброса.
- Антиангинальный эффект развивается вследствие уменьшения потребности миокарда в кислороде.

Фармакокинетика

Абсорбция зависит от величины принимаемой дозы и возрастает с ее увеличением. **Биодоступность** после приема 100 мг — 30%, 400 мг — 70%. Одновременный прием пищи снижает биодоступность (при длительном применении отмечается одинаковая биодоступность как в случае приема препарата за 1 ч до еды, так и через 2 ч после).

TC_{max} — 2—3 ч. При постоянном приеме C_{ss} достигается через 2—3 дня.

В незначительной степени (1—2%) **метаболизируется** в печени (этим отличается от липофильных веществ, которые в значительной степени подвергаются метаболизму при «первом прохождении» через печень), образуемые при этом активные метаболиты обладают кардиосеклетивным действием.

Выводится почками и с желчью примерно в равных количествах.

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Профилактика приступов стенокардии.

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак или через 2 ч после еды, 200 мг/сут; при необходимости доза может быть увеличена постепенно до 400 мг (максимально допустимая доза — 600 мг/сут). Больным с тяжелым нарушениями функции почек или печени назначают по 100 мг/сут. Таблетки следует проглатывать целиком.

Противопоказания

- Хроническая сердечная недостаточность II Б — III ст.
- Кардиогенный шок.
- Острая сердечная недостаточность.
- Атриовентрикулярная блокада II—III ст.
- Брадикардия (ЧСС менее 50/мин).
- Синдром слабости синусового узла.
- Синоатриальная блокада.
- Бронхиальная астма.
- Феохромоцитома (нелеченая).
- Облитерирующие заболевания периферических сосудов.
- Кардиомегалия без признаков сердечной недостаточности.
- Артериальная гипотензия.
- Миастения.
- Метаболический ацидоз.
- Гиперчувствительность к целипрололу.
- Детский возраст (до 15 лет).

Предостережения, контроль терапии

- В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых физических и психических реакций.
- Нельзя резко прерывать лечение, т.к. резкая отмена может вызвать тяжелые аритмии и инфаркт миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед и более.
- На фоне лечения целипрололом возможен положительный результат при проведении теста на допинг.
- Больным с феохромоцитомой препарат можно назначать только на фоне предварительного назначения α -адреноблокаторов.
- За несколько дней перед проведением общей анестезии хлороформом или эфиром необходимо прекратить прием препарата. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать наркотическое средство с мини-

мальным отрицательным инотропным действием.

- При беременности и в период лактации назначается только по строгим показаниям, когда польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.
- При необходимости проведения хирургического лечения следует иметь в виду возможность отрицательного инотропного действия при применении средств для наркоза и целипролола.

С осторожностью назначать:

- при гипертиреозе;
- при миастении;
- при депрессии;
- пациентам, пользующимся контактными линзами.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- атриовентрикулярная блокада;
- сердечная недостаточность (развитие или усугубление);
- чувство похолодания в конечностях.

Со стороны нервной системы:

- слабость;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- головокружение;
- парестезии конечностей;
- нарушения сна;
- депрессия;
- тремор.

Со стороны органа зрения:

- сухость конъюнктивы.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- запоры;
- диарея.

Со стороны опорно-двигательной системы:

- мышечная слабость.

Со стороны дыхательной системы:

- бронхоспазм.

Со стороны кожи и ее производных:

- кожный зуд;
- обострение псориаза.

Со стороны половой системы:

- снижение потенции.

Со стороны эндокринной системы:

- гипогликемия у больных сахарным диабетом.

Передозировка

Симптомы: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, снижение АД, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, судороги, бронхоспазм.

Лечение: при развившейся атриовентрикулярной блокаде — в/в введение 1—2 мг атропина, эпинефрина или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии —

лидокаин (препараты I A класса не применяются); при чрезмерном снижении АД больной должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких — в/в плазмозамещающие растворы, при неэффективности — введение эпинефрина, допамина, добутамина; при судорогах — в/в диазепам; при бронхоспазме — β-адреностимуляторы.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб	Повышение риска возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии
Блокаторы кальциевых каналов	Усиление гипотензивного действия
Верапамил	Увеличение риска развития аритмии, артериальной гипотензии, брадикардии
ГКС	Снижение гипотензивного действия
Др. гипотензивные средства	Повышение гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Значительное усиление гипотензивного действия. Интервал между приемом ингибиторов MAO и целипролола должен составлять не менее 14 дней. Одновременный прием не рекомендуется
Инсулин	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Пероральные гипогликемические средства	Маскировка симптомов развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД)
Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения	Повышение риска развития анафилактических реакций
Кумарины	Удлинение антикоагулянтного эффекта
Лидокаин и ксантины (кроме дифиллина)	Снижение клиренса и повышение концентрации в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения
Гуанфацин	Повышение риска возникновения гипотензии и/или брадикардии
Резерпин	Повышение риска возникновения гипотензии и/или брадикардии

Группы и ЛС	Результат
М-холиноблокаторы	Устраняют реципрокное увеличение активности парасимпатической нервной системы, возникающей на фоне целипролола
Негидрированные алкалоиды спорыньи	Повышение риска развития нарушений периферического кровообращения
Нифедипин	Развитие сердечной недостаточности, усиление гипотензии
Норэпинефрин	Резкий подъем АД
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Метилдопа	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Амиодарон	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Сердечные гликозиды	Повышение риска развития или усугубления брадикардии, атриовентрикулярной блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности
Снотворные средства	Усиление угнетения ЦНС
Седативные средства	Усиление угнетения ЦНС
Этанол	Усиление угнетения ЦНС
Антипсихотические средства (нейролептики)	Усиление угнетения ЦНС
Тетрациклические антидепрессанты	Усиление угнетения ЦНС
Трициклические антидепрессанты	Усиление угнетения ЦНС
Фенитоин при в/в введении	Повышение выраженности кардиодепрессивного действия и вероятности снижения АД

Синонимы

Селектол (Великобритания), Целипрес (Индия), Целипрол (Чешская Республика)

Цилазаприл (Cilazapril)

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 1 мг; 2,5 мг; 5 мг

Механизм действия и основные эффекты

См. «Эналаприл».

Пролекарство. В печени из цилазаприла образуется цилазаприлат, который конкурентно ингибирует АПФ.

- После приема внутрь 0,5 мг цилазаприла гипотензивный эффект проявляется в пределах 1 ч, достигает максимума через 3—7 ч и продолжается до 24 ч.
- Полный терапевтический эффект достигается через 2—4 нед регулярного приема.

Фармакокинетика

Хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. $C_{\max}$ при приеме внутрь достигается через 2 ч. Биодоступность — 60%. **Метаболизируется** в печени с образованием активного метаболита цилазаприлата. $T_{1/2}$ — 11—12 ч. **Выводится** в основном почками. Низкая проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер и секреция с материнским молоком.

Показания

- Артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая, реноваскулярная).
- Хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

При артериальной гипертензии — 1,25 мг 1 р/сут. При отсутствии эффекта в первые 2 дня дозу постепенно повышают до 5 мг.

При хронической почечной недостаточности (КК = 40—60 мл/мин) — начальная доза 1 мг/сут. При КК = 10—40 мл/мин суточная доза не должна превышать 0,5 мг. При КК менее 10 мл/мин — 0,25—0,5 мг 1—2 р/нед.

При стойкой артериальной гипертензии — постоянная поддерживающая терапия в дозе 1,25—5 мг/сут.

Больным, находящимся на гемодиализе, препарат применяют в свободные от гемодиализа дни в индивидуально подобранной дозе. У пожилых пациентов начальная доза — 1,25 мг или меньше.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к цилазаприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Гиперкалиемия.
- Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки.
- Порфирия, асцит.
- Проведение гемодиализа через высокопроизводительные мембраны из полиакрилонитрил-металлилсульфоната, гемофильтрации или ЛНП-афереза.
- Беременность.

- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

См. также «Эналаприл».

- Потерю жидкости и солей необходимо компенсировать перед началом лечения.
- С целью снижения риска развития артериальной гипотензии за 2—3 дня до начала лечения необходимо по возможности отменить диуретики или применять низкие дозы ингибитора АПФ.
- При назначении больным с циррозом печени следует соблюдать осторожность и применять сниженные дозы цилазаприла.

С осторожностью назначать:

- при аортальном и/или митральном стенозе;
- при артериальной гипотензии;
- при цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. при недостаточности мозгового кровообращения);
- при ишемической болезни сердца;
- при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. при СКВ, склеродермии);
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при состоянии после трансплантации почек;
- при сахарном диабете;
- при хронической почечной недостаточности (протеинурия более 1 г/сут);
- при подагре;
- при гиперурикемии;
- при диете с ограничением натрия;
- при состояниях, сопровождающихся уменьшением ОЦК (в т.ч. при диарее, рвоте);
- при тяжелых обструктивных заболеваниях легких;
- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- вялость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины);
- отек конечностей.

Со стороны системы крови:

- снижение содержания Нб, гематокрита и/или количества лейкоцитов;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия;
- гиперурикемия.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- диспепсические явления.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель.

Другие эффекты:

- аллергические реакции, в т.ч. ангионевротический отек (в т.ч. языка, губ).

Передозировка

См. «Эналаприл».

Взаимодействие

См. также «Эналаприл».

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Снижение гипотензивного эффекта

Синонимы

Инхибейс (Швейцария), Прилазид (Югославия)

Циннаризин (Cinnarizine)

Блокаторы кальциевых каналов IV типа

Форма выпуска

Капс. 75 мг

Табл. 25 мг; 75 мг

Особенность химической структуры

Производное пиперазина.

Механизм действия

Снижает поступление в гладкомышечные клетки кальция и уменьшает его содержание в депо плазмолеммы, снижает тонус гладкой мускулатуры артериол, усиливает вазодилатирующее действие углекислого газа. Уменьшает реакцию сосудов на биогенные вещества (эпинефрин, норэпинефрин, дофамин, ангиотензин, вазопрессин).

Основные эффекты

- Улучшает мозговое, а также коронарное и периферическое кровообращение. Эффективен у больных с латентной недостаточностью мозгового кровообращения, начальным атеросклерозом сосудов мозга и хроническими заболеваниями сосудов мозга с постинсультными очаговыми симптомами.
- Уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата.
- У пациентов с нарушением периферического кровообращения улучшает кровоснабжение и потенцирует постишемическую гиперемия.
- Повышает устойчивость тканей к гипоксии. Обладает сосудорасширяющим эффектом (особенно в отношении сосудов головного мозга), не оказывая существенного влияния на АД.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается. TC_{max} после приема внутрь — 1—4 ч, связь с белками плазмы — 91%.

Полностью метаболизируется в печени (посредством дезалкилирования). $T_{1/2}$ — 3—6 ч. Выводится в виде метаболитов: 1/3 — почками и 2/3 — кишечником.

Показания

- Ишемический инсульт, постинсультные состояния (в т.ч. после геморрагического инсульта).
- Реконвалесценция после черепно-мозговых травм.
- Дисциркуляторная энцефалопатия.
- Вестибулярные нарушения (в т.ч. болезнь Меньера, головокружение, шум в ушах, нистагм, тошнота и рвота лабиринтного происхождения).
- Профилактика кинетозов («дорожной болезни» — морской и воздушной болезни).
- Мигрень (профилактика приступов).
- Сенильная деменция.
- Снижение и потеря памяти.
- Нарушения периферического кровообращения («перемежающаяся» хромота, облитерирующий атеросклероз, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).
- Болезнь Рейно.
- Диабетическая ангиопатия.
- Тромбофлебит.
- Трофические нарушения (в т.ч. трофические и варикозные язвы).
- Парестезии.
- Ночные судороги и похолодание конечностей.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды.

При нарушении мозгового кровообращения — по 25—50 мг 3 р/сут, в каплях — по 8 капель 3 р/сут или по 1 капсуле (75 мг) 1 р/сут.

При нарушении периферического кровообращения — по 50—75 мг 3 р/сут. Для профилактики морской и воздушной болезни — по 25 мг за 30 мин перед предстоящей поездкой, при необходимости прием дозы повторяют через 6—8 ч.

При лабиринтных расстройствах — по 25 мг 3 р/сут. Детям дозу уменьшают вдвое. Максимальная суточная доза не должна превышать 225 мг. При высокой чувствительности к препарату лечение начинают с 1/2 дозы, увеличивая ее постепенно. Для достижения оптимального терапевтического эффекта препарат следует принимать непрерывно, длительно — от нескольких недель до нескольких месяцев.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.

- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- В начале лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и психомоторных реакций, а также от приема этанола.
- В связи с наличием антигистаминного эффекта, циннаризин может повлиять на результат при антидопинговом контроле спортсменов (ложный положительный результат), а также циннаризин может нивелировать положительные реакции при проведении кожных диагностических проб (за 4 дня до исследования лечение следует отменить).
- При длительном применении рекомендуется проведение контрольного обследования функции печени, почек, картины периферической крови.
- Женщинам, принимающим циннаризин, не рекомендуется кормление грудью.
- Пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, следует назначать только в тех случаях, когда преимущества от его назначения превышают возможный риск ухудшения состояния.

С осторожностью назначать:

- при болезни Паркинсона.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия (редко).

Со стороны нервной системы:

- сонливость;
- утомляемость;
- головная боль;
- экстрапирамидные расстройства (тремор конечностей и повышение мышечного тонуса, гипокинезия);
- депрессия.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- боль в эпигастриальной области;
- диспепсия;
- холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и ее производных:

- потливость;
- развитие волчаночноподобного синдрома;
- красный плоский лишай (крайне редко).

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Со стороны эндокринной системы:

- увеличение массы тела.

Передозировка

Симптомы: рвота, сонливость, тремор, чрезмерное снижение АД.

Лечение: специфического антидота не существует, промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Этанол	Усиление эффекта угнетения ЦНС
Ноотропные средства	Несовместим с данной группой препаратов
Седативные средства	Усиление эффекта угнетения ЦНС
Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Сосудорасширяющие средства	Усиление вазодилирующего эффекта

Синонимы

Балциннарзин (Сирия), Вертизин (Индия), Циназин (Индия), Цинедил (Македония), Циннаризин (Беларусь), Циннаризин (Болгария), Циннаризин (Грузия), Циннаризин (Индия), Циннаризин (Испания), Циннаризин (Польша), Циннаризин (Россия), Циннаризин (Украина), Циннарон (Кипр), Циннасан (Германия), Циризин (Кипр), Дизирон (Индия), Стугерон (Индия), Стугерон (Бельгия), Стугерон (Венгрия), Фезам (Болгария), Цинарин (Индия)

**Ципрофибрат
(Ciprofibrate)**

Фибраты (гиполипидемические средства)

Форма выпуска

Капс. 100 мг

Механизм действия

Блокирует редуктазу гидроксиметилглутарового КоА, нарушает процесс образования мевалоновой кислоты (являющейся промежуточным продуктом синтеза стеролов). Тормозит синтез холестерина в печени, увеличивает его распад и повышает выделение с желчью. При длительном применении способствует лизису фибрина и вызывает регрессию сухожильных ксантом, что является следствием подавления гиперхолестеринемии.

Основные эффекты

- Оказывает гиполипидемическое и фибринолитическое действия: снижает концентрацию триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП и увеличивает содержание ЛПВП в плазме крови.

Фармакокинетика

Абсорбция в ЖКТ — практически полная. $T_{\max}$ — 2 ч. Прочно связывается с белками плазмы крови. $T_{1/2}$ в плазме — 80 ч.

В печени и почках образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой.

Выводится в неизменной форме с мочой или в виде глюкуронидов. Не кумулирует.

Показания

- Эндогенная гиперхолестеринемия (изолированная или ассоциированная) и гипертриглицеридемия у взрослых, не корригируемые диетой и/или физическими нагрузками.
- Профилактика гиперхолестеринемии при наличии факторов риска.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 100—200 мг 1 р/сут, при гипоальбуминемии необходимо уменьшить дозу (подбирают индивидуально).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная или почечная недостаточность.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Период лактации.

Предостережения, контроль терапии

- Если на фоне лечения в течение 3—6 мес не достигнуто снижения концентрации сывороточных липидов, должны быть назначены дополнительные или другие лекарственные средства.
- У некоторых больных при приеме препаратов этой группы наблюдается транзиторное увеличение содержания трансаминаз, что делает необходимым систематическое определение трансаминаз каждые 2—3 мес в течение первого года терапии.
- При повышении сывороточной АЛТ выше 100 ЕД лечение рекомендуется прекратить.
- Не следует назначать другие препараты группы фибратов одновременно с ципрофибратом.

Побочные эффекты**Со стороны пищеварительной системы:**

- тошнота;
- повышение активности «печеночных» трансаминаз;
- обострение желчекаменной болезни.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- слабость.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- гиперкреатининемия (без клинических проявлений);
- повышенная утомляемость (мышечная слабость);
- миозит;
- миалгия.

Другие эффекты:

- кожные аллергические реакции.

Передозировка

Лечение: при передозировке проводится симптоматическая, дезинтоксикационная терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Прямые антикоагулянты	Усиление эффекта, требуется снижение дозы не-прямых антикоагулянтов на 1/3 (обязателен контроль содержания протромбина в плазме)

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы МАО	Усиление гепатотоксического действия
Производные никотиновой кислоты и др. гипохолестеринемические ЛС	Усиление гиполипидемического эффекта

Синонимы

Липанор (Франция)

Э

**Эднит
(Ednyt)**

Геден Рихтер А.О. (Венгрия)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ**Форма выпуска и состав**

Табл. № 28

1 табл. содержит: активное вещество: эналаприла малеат — 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 20 мг; вспомогательные вещества: силикон коллоидный безводный, магния стеарат, гидроксид натрия, повидон, тальк, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, моногидрат лактозы

Механизм действия

Эналаприла малеат — антигипертензивный препарат, механизм действия которого связан с угнетением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что приводит к уменьшению образования ангиотензина II. Эналаприл является «пролекарством»: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который и ингибирует указанный фермент.

Основные эффекты

- Препарат уменьшает общее периферическое сопротивление, повышает сердечный выброс, уменьшает конечно-диастолическое давление в левом желудочке, снижает давление в легочных венах и артериях, в правом предсердии.
- При длительном применении эналаприл уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка.
- Обладает некоторым диуретическим эффектом. Понижает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и снижая риск возникновения почечной недостаточности.

Фармакокинетика

После приема внутрь около 60% Эднита абсорбируется из ЖКТ, прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Эналаприл гидролизруется до эналаприлата (активной формы эналаприла) при «первом прохождении» через печень. После приема внутрь максимальная концентрация эналаприла в плазме

достигается через 1 ч, а эналаприлата — через 3—4 ч. Эднит выводится из организма преимущественно почками. Период полувыведения — 11 ч.

Показания

- Артериальная гипертензия любого генеза, в т.ч. и реноваскулярная (в виде монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с др. антигипертензивными препаратами. При лечении эссенциальной гипертензии рекомендуемая начальная доза Эднита для взрослых составляет 10—20 мг 1 р/сут. В дальнейшем дозу подбирают индивидуально для каждого больного.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу.
- Состояние после трансплантации почек.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский возраст.

Побочные эффекты

- В целом препарат хорошо переносится больными. В большинстве случаев побочные эффекты незначительны, носят временный характер и не требуют отмены терапии.
- Возможны: головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, ортостатические реакции, сухой кашель, осиплость голоса, бронхоспазм, отдельные случаи ангионевротического отека лица, гортани, нейтропения.

Регистрационное удостоверение:

П № 012649/01 от 19.02.2004

**Эналаприл
(Enalapril)**

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Пролечивает. В печени из эналаприла образуется эналаприлат, который конкурентно ингибирует АПФ и препятствует образованию из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания последнего ведет к различным эффектам, в т.ч. прямому уменьшению выделения альдостерона.

Основные эффекты

- Уменьшает сосудосуживающее действие ангиотензина II и его стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему.
- Снижение высвобождения альдостерона сопровождается увеличением выведения из организма Na^+ и задержкой K^+ . Снижает ОПСС, систолическое и диастолическое АД, пост- и преднагрузку на миокард.
- Расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения ЧСС не отмечается. Уменьшает деградацию брадикинина, увеличивает синтез простагландинов. Гипотензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы, чем при нормальном или сниженном его уровне. Угнетает тканевые ренин-ангиотензиновые системы.
- Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение, кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток. При длительном применении уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование хронической сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка.
- Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Снижает агрегацию тромбоцитов. Удлиняет продолжительность жизни больных с сердечной недостаточностью, замедляет прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда, без клинических проявлений недостаточности кровообращения.
- Дает некоторый диуретический эффект. Уменьшает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и риск возникновения хронической почечной недостаточности.
- Время наступления гипотензивного эффекта при пероральном приеме составляет 1 ч, он достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется до 24 ч. У некоторых больных для достижения оптимального уровня АД необходима терапия на протяжении нескольких недель. При хронической сердечной недостаточности заметный клинический эффект наблюдается при длительном лечении — 6 мес и более.

Фармакокинетика

После приема внутрь **абсорбция** составляет 60%. Прием пищи не влияет на всасывание. В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита эналаприлата. Связь с белками плазмы эналаприлата — 50–60%. C_{max} эналаприла достигается через 1 ч, эналаприлата — через 3–4 ч. Эналаприлат плохо проходит через ГЭБ, в небольшом количестве **проникает** через плаценту и в грудное молоко. $\text{T}_{1/2}$ эналаприлата — 11 ч.

Выводится почками (60%, из них 20% — в виде эналаприла и 40% — в виде эналаприлата) и через кишечник (33%, из них 6% — в виде эналаприла и 27% — в виде эналаприлата). Удаляется при гемодиализе (скорость до 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

Показания

- Артериальная гипертензия (симптоматическая, реноваскулярная, в т.ч. при склеродермии и др.).
- Хроническая сердечная недостаточность I–III ст.
- Профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.
- Бессимптомное нарушение функции левого желудочка.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

При монотерапии **артериальной гипертензии** начальная доза — 5 мг 1 р/сут. При отсутствии эффекта через 1–2 нед дозу повышают на 5 мг. После начальной дозы больные должны находиться под медицинским наблюдением в течение 2 ч и дополнительно 1 ч, пока не стабилизируется АД. При необходимости и достаточно хорошей переносимости дозу можно увеличить до 40 мг/сут за 1–2 приема. Через 2–3 нед переходят на поддерживающую дозу 10–40 мг/сут, разделенную на 1–2 приема. При умеренной артериальной гипертензии средняя суточная доза составляет около 10 мг. Максимальная суточная доза составляет 40 мг/сут. В случае назначения пациентам, одновременно получающим диуретики, лечение диуретиком необходимо прекратить за 2–3 дня до назначения эналаприла. Если это невозможно, начальная доза эналаприла должна составлять 2,5 мг/сут.

Больные с **гипонатриемией** (концентрация Na^+ в сыворотке крови менее 130 ммоль/л) или концентрацией креатинина в сыворотке более 0,14 ммоль/л начальная доза — 2,5 мг 1 р/сут.

Реноваскулярная гипертензия: начальная доза — 2,5–5 мг/сут, максимальная суточная доза — 20 мг. При тяжелой форме артериальной гипертензии возможно в/в введение (см. «Эналаприлат»), проводимое только в условиях стационара.

При хронической сердечной недостаточности начальная доза — 2,5 мг однократно, затем дозу

увеличивают на 2,5—5 мг через каждые 3—4 дня в соответствии с клинической реакцией до максимально переносимых доз (в зависимости от АД), но не выше 40 мг/сут однократно или в 2 приема. У больных с низким систолическим АД (менее 110 мм рт. ст.) терапию следует начинать с дозы 1,25 мг. Подбор дозы должен проводиться в течение 2—4 нед или в более короткие сроки. Средняя поддерживающая доза — 5—20 мг/сут за 1—2 приема. У пожилых чаще наблюдается более выраженный гипотензивный эффект и удлинение времени действия препарата, что связано с уменьшением скорости выведения эналаприла, поэтому рекомендуемая начальная доза пожилым — 1,25 мг.

При бессимптомном нарушении функции левого желудочка — по 2,5 мг 2 р/сут. Дозу подбирают с учетом переносимости до 20 мг/сут, разделенную на 2 приема.

При хронической почечной недостаточности кумуляция наступает при снижении фильтрации менее 10 мл/мин. При КК 80—30 мл/мин доза обычно составляет 5—10 мг/сут, при КК 30—10 мл/мин — 2,5—5 мг/сут, менее 10 мл/мин — 1,25—2,5 мг/сут только в дни диализа. Длительность лечения зависит от эффективности терапии. При слишком выраженном снижении АД дозу препарата постепенно уменьшают.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприлу или др. ингибиторам АПФ.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

См. также «Эналаприлат».

- До и во время лечения ингибиторами АПФ необходим мониторинг АД, показателей крови (Hb, K⁺, креатинина, мочевины, активности печеночных ферментов), белка в моче.
- В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно после начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретические средства.
- Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений или жаркой погоде (риск развития дегидратации и чрезмерного снижения АД из-за уменьшения ОЦК).
- Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с уменьшенным ОЦК (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, проведении гемодиализа, диареи и рвоте и др.) — повышен риск внезапного и выраженного сниже-

ния АД после применения даже начальной дозы АПФ. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения препаратом после стабилизации АД. В случае повторного выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

- При развитии чрезмерного снижения АД больного переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем, при необходимости вводят изотонический раствор NaCl и плазмозамещающие препараты.
 - Применение высокопроточных диализных мембран повышает риск развития анафилактической реакции. Коррекция режима дозирования в дни, свободные от диализа, должна осуществляться в зависимости от величины АД.
 - Следует тщательно наблюдать за больными с тяжелой сердечной недостаточностью, ИБС и заболеваниями сосудов мозга, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда, инсульту или нарушению функции почек. Внезапная отмена лечения не приводит к синдрому отмены (резкому подъему АД).
 - У больных с указанием на развитие ангионевротического отека в анамнезе имеется повышенный риск его развития при приеме ингибиторов АПФ.
 - За новорожденными и грудными детьми, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии и неврологических расстройств, возможных вследствие уменьшения почечного и мозгового кровотока при снижении АД, вызываемого ингибиторами АПФ. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств.
 - У больных со сниженной функцией почек следует уменьшить разовую дозу или увеличить интервалы между приемами.
 - Перед исследованием функций паращитовидных желез эналаприл следует отменить.
 - Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологические) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.
- С осторожностью назначать:**
- при ангионевротическом отеке в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ;
 - при наследственном или идиопатическом ангионевротическом отеке;
 - при аортальном стенозе;
 - при цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. при недостаточности мозгового кровообращения);
 - при ишемической болезни сердца;

- при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. при СКВ, склеродермии);
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- при сахарном диабете;
- при гиперкалиемии;
- при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки;
- при состоянии после трансплантации почек;
- при почечной и/или печеночной недостаточности;
- при диете с ограничением натрия;
- при состояниях, сопровождающихся уменьшением ОЦК (в т.ч. при диарее, рвоте);
- в пожилом возрасте.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД;
- ортостатический коллапс;
- редко — загрудинная боль, стенокардия, инфаркт миокарда (обычно связаны с выраженным снижением АД), аритмии (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий), сердцебиение, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, боль в области сердца, обморок, приливы крови к лицу;
- васкулит.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- бессонница;
- парестезии;
- тревожность;
- депрессия;
- спутанность сознания;
- повышенная утомляемость;
- сонливость (2—3%);
- очень редко при применении в высоких дозах — нервозность, депрессия, парестезии.

Со стороны органа слуха:

- нарушение слуха;
- шум в ушах.

Со стороны органа зрения:

- нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы:

- сухость во рту;
- снижение аппетита;
- диспепсические явления (тошнота, диарея или запор, рвота, боль в области живота);
- кишечная непроходимость;
- панкреатит;
- нарушение функции печени и желчевыделения;
- гепатит;
- желтуха;
- стоматит;
- глоссит;
- повышение активности печеночных трансаминаз;

- гипербилирубинемия.

Со стороны дыхательной системы:

- непродуктивный (сухой) кашель;
- интерстициальный пневмонит;
- бронхоспазм;
- одышка;
- ринорея;
- фарингит.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или горлани;
- дисфония;
- полиморфная эритема;
- эксфолиативный дерматит;
- злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона);
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);
- пузырчатка (пемфигус);
- зуд;
- крапивница;
- фотосенсибилизация.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- миозит;
- артралгия;
- артрит.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкреатининемия;
- повышение содержания мочевины;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия.

Со стороны системы крови:

- снижение содержания Hb и гематокрита;
- повышение СОЭ;
- тромбоцитопения;
- нейтропения;
- агранулоцитоз (у больных с аутоиммунными заболеваниями);
- эозинофилия.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушение функции почек;
- протеинурия.

Со стороны половой системы:

- снижение либидо.

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция.

Другие эффекты:

- нарушения вестибулярного аппарата;
- серозит.

Передозировка

Симптомы: чрезмерное снижение АД вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, судороги, ступор.

Лечение: больного переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желуд-

ка и прием внутрь солевого раствора, в более серьезных случаях — мероприятия, направленные на стабилизацию АД: в/в введение изотонического раствора NaCl, плазмозаменителей, при необходимости — в/в введение ангиотензина II, гемодиализ (скорость выведения эналаприлата до 62 мл/мин).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Аллопуринол	Повышение риска развития лейкопении
Иммунодепрессанты	Повышение риска развития лейкопении
Цитостатики	Повышение риска развития лейкопении
Гипотензивные средства (β-адреноблокаторы, метилдопа, нитраты, БКК, гидралазин, празозин), этанол	Усиление гипотензивного действия
Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), препараты калия	Увеличение риска развития гиперкалиемии
Средства для общей анестезии	Усиление гипотензивного действия
Мочегонные средства	Усиление гипотензивного действия
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта
Эстрогены	Снижение гипотензивного эффекта
Препараты лития	Замедление выведения и повышение содержания лития в крови
ЛС, вызывающие угнетение костного мозга	Повышение риска развития нейтропении и/или агранулоцитоза
ЛС, содержащие теофиллин	Снижение эффекта

Синонимы

Берлиприл (Германия), Вазопрен (Болгария), Инворил (Индия), Кальпирен (Кипр), Миниприл (Индия), Миоприл (Индия), Нормап्रेस (Индия), Рениприл (Россия), Ренитек (Нидерланды), Эднит (Венгрия), Эназил (Чешская Республика), Эналакор (Россия), Эналаприл (различные производители), Энам (Индия), Энап (Словения), Энаприл (Индия), Энаренал (Польша), Энафарм (Россия), Энафрил (Украина), Энвас (Индия), Энвиприл (Индия), Энприл (Болгария), Энрил (Индия)

ЭналаприлГЕКСАЛ® (EnalaprilHEXAL®)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска и состав

Табл. в блистерах по 10 шт.; № 20, № 30, № 50
1 табл. содержит:

активное вещество: эналаприла малеат — 5 мг, 10 мг или 20 мг;
вспомогательные вещества: гидроксипропил-целлюлоза, лактоза, магния стеарат, кукурузный крахмал, натрия гидрокарбонат, тальк, красители

Показания

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Препарат можно применять независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат принимают, как правило, утром, однако суточную дозу препарата можно также разделить на 2 приема — утром и вечером.

При одновременном приеме диуретиков возможно усиление гипотензивного эффекта.

Возможно применение препарата в виде монотерапии или в комбинации с др. антигипертензивными средствами, особенно с диуретиками.

Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг утром (1 табл., содержащая 5 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®). Если АД не нормализуется, суточная доза может быть увеличена до 10 мг. Интервал между повышением доз должен составлять не менее 3 нед. Поддерживающая доза составляет, как правило, 10 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®.

Максимальная суточная доза не должна превышать 40 мг (2 раза по 1 табл., содержащей 20 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®).

Сердечная недостаточность: ЭналаприлГЕКСАЛ® можно принимать в качестве дополнительной терапии вместе с диуретиками и препаратами наперстянки.

Начальная доза составляет 2,5 мг утром; ее повышение следует производить постепенно, в зависимости от состояния пациента. Поддерживающая доза составляет, как правило, 5—10 мг (1—2 табл. по 5 мг либо 1 табл., содержащая 10 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®).

Максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг (2 табл. по 10 мг либо 1 табл., содержащая 20 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30—60 мл/мин)

и у больных старше 65 лет начальная доза составляет 2,5 мг утром. Поддерживающая доза составляет, как правило, 5—10 мг (1—2 табл. по 5 мг либо 1 табл., содержащая 10 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®) в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг (2 табл. по 10 мг либо 1 табл., содержащая 20 мг ЭналаприлГЕКСАЛА®).

У пациентов с **выраженными нарушениями функции почек** (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у больных, **находящихся на гемодиализе**, начальная доза составляет 2,5 мг ЭналаприлГЕКСАЛА® в сутки. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны принимать препарат после диализа. Поддерживающая доза составляет, как правило, 5 мг ЭналаприлГЕКСАЛА® в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату или к др. ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.
- Ангионевротический отек в анамнезе.
- Стеноз (односторонний или двусторонний) почечных артерий.
- Заболевания печени или почек.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- Перед началом приема препарата необходимо проверить функцию почек. Пациентам с нарушенной функцией почек следует уменьшить разовую дозу либо увеличить интервалы между приемами препарата.
- В начале лечения следует контролировать уровень АД и лабораторные показатели крови, особенно при потере солей и/или жидкости, нарушенной функции почек, тяжелой или ренальной гипертензии, сердечной недостаточности и в возрасте старше 65 лет.
- В случае предшествующего лечения диуретиками, в частности у больных с хронической сердечной недостаточностью, повышается риск развития ортостатической гипотонии, поэтому перед началом лечения ЭналаприлГЕКСАЛОМ® необходимо компенсировать потерю жидкости и солей.
- До начала и во время лечения ЭналаприлГЕКСАЛОМ® необходимо проводить систематический контроль уровня АД и функции почек, поскольку имеются данные о развитии артериальной гипотензии и почечной недостаточности в результате приема препарата. При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение с приподнятыми ногами и в случае необходимости ввести в/в физиологический раствор.

- У некоторых пациентов с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки наблюдалось повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке. Изменения носили обратимый характер и возвращались к норме после прекращения лечения.
- При развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ или гортани следует немедленно прекратить прием препарата.
- Возможно появление кашля, который прекращается после отмены препарата.
- ЭналаприлГЕКСАЛ® не следует применять у пациентов, находящихся на диализе с использованием полиакрилонитроновых мембран AN 69, в связи с вероятностью развития анафилактических реакций.

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов носят временный характер и не требуют отмены препарата.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- боль в горле;
- охриплость;
- редко — удушье, синуситы, риниты.

Со стороны кожи и ее производных:

- возможны аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, гиперемия кожи лица, а также ангионевротический отек лица, губ, языка, гортани и конечностей.

Со стороны системы крови:

- имеются единичные сообщения о развитии сложного симптомокомплекса, включающего лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артрит, позитивный тест на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилию и лейкоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- в начале терапии возможны артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая), головокружение, слабость, нарушение зрения и очень редко — боли в груди, сердцебиение, обмороки;
- в редких случаях у больных, относящихся к группе риска, развивается острый инфаркт миокарда или инсульт.

Со стороны пищеварительной системы:

- редко наблюдаются тошнота, боли в эпигастриальной области, нарушения пищеварения, рвота, диарея, запоры и потеря аппетита;
- очень редко — печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, боли в области живота, повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в плазме (эти изменения носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата).

Со стороны нервной системы:

- в редких случаях наблюдаются головные боли, усталость, спутанность сознания; крайне редко встречаются депрессия, нарушение сна, периферическая невропатия и парестезия, мышеч-

РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ные судороги, нервозность, шум в ушах и расплывчатость зрения (данные нарушения носят временный характер и исчезают после отмены препарата).

Со стороны мочевыделительной системы:

- редко наблюдаются нарушения функции почек, протеинурия, гиперкалиемия и гипонатриемия, а также изменения вкуса (эти явления носят временный характер и исчезают после отмены препарата).

Со стороны половой системы:

- очень редко при использовании высоких доз препарата развивается импотенция.

Со стороны обмена веществ:

- возможно снижение уровня гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов;
- в очень редких случаях, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, диффузными заболеваниями соединительной ткани или при проведении одновременной терапии аллопурином, новокаиномидом или иммуносупрессорами, возможно развитие анемии, тромбоцитопении, невропатии, эозинофилии;
- в единичных случаях наблюдаются агранулоцитоз или панцитопения (необходимо осуществлять регулярный контроль перечисленных выше лабораторных показателей в процессе лечения, особенно у пациентов из группы риска).

Другие эффекты:

- В результате лечения ЭналаприлГЕКСАЛОМ® возможно развитие индивидуальных реакций, которые могут нарушать способности пациента к вождению автотранспорта, а также к работе с машинами и приборами, требующей повышенного внимания. Данные явления усиливаются при увеличении дозы препарата и в сочетании с приемом алкоголя.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотония, брадикардия.

Лечение: промывание желудка, в/в инфузии изотонического раствора, при необходимости — гемодиализ.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Алкоголь	Усиление действия алкоголя
Аллопуринол	Лейкопения
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, индометацин и др.)	Возможно ослабление гипотензивного эффекта ЭналаприлГЕКСАЛА®
Антигипертензивные средства, особенно в сочетании с диуретиками	Усиление гипотензивного эффекта ЭналаприлГЕКСАЛА®

Группы и ЛС	Результат
Средства для анестезии и наркотические средства	Усиление гипотензивного эффекта
Калий, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен), гепарин	Повышение уровня калия в сыворотке
Поваренная соль	Ослабление антигипертензивного эффекта ЭналаприлГЕКСАЛА®
Литий	Повышение уровня лития в сыворотке
Пероральные антидиабетические средства (сульфонил-мочевина/бигуанидин), инсулин	Возможно усиление гипогликемического эффекта
Новокаиномид, цитостатики, иммуносупрессоры, системные кортикостероиды	Лейкопения

Регистрационное удостоверение:
П № 012049/01-2000 от 27. 06. 2000

**Эналаприлат
(Enalaprilat)**

Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Р-р 0/ин. 1,25 мг/мл

Механизм действия и основные эффекты

См. «Эналаприл».

Время наступления эффекта после в/в введения составляет 5—15 мин, он достигает максимума через 1—4 ч, продолжается около 6 ч.

Фармакокинетика

$C_{\max}$ после в/в введения достигается через 15 мин. Связь с белками плазмы — 50—60%. Циркулирует в крови в неизменном виде. Плохо проникает через ГЭБ. Не подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ — 11 ч, при почечной недостаточности увеличивается.

Выводится почками (более 90%) в неизменном виде. Гемодиализный клиренс — 38—62 мл/мин, концентрация эналаприлата в сыворотке после 4-часового гемодиализа снижается на 45—75%.

Показания

- Артериальная гипертензия (при невозможности перорального приема).
- Гипертензивный криз.
- Гипертоническая энцефалопатия.

Способ применения и дозы

В/в медленно (в течение 5 мин) или капельно (в разведении в 50 мл 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора NaCl) по 1,25 мг (1 мл) каждые 6 ч. Лечение проводят только в условиях стационара.

При уменьшении ОЦК (на фоне диуретиков, при малосолевой диете) и при хронической почечной недостаточности (КК ниже 30 мл/мин) — 0,625 мг, с последующим мониторингом в течение 1 ч для выявления чрезмерного снижения АД, при отсутствии эффекта через 1 ч дозу повторяют и лечение продолжают в дозе 1,25 мг каждые 6 ч. При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (КК более 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Больным, находящимся на гемодиализе, назначают 0,625 мг каждые 6 ч в течение 48 ч. При переводе на прием эналаприла внутрь назначают 5 мг/сут (при использовании ранее полной инъекционной дозы) или 2,5 мг/сут (половинной в/в дозой).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. ангионевротический отек при лечении ингибиторами АПФ в анамнезе).
- Порфирия.
- Беременность.
- Период лактации.
- Детский возраст.
- Больные, находящиеся на гемодиализе с использованием полиакрилонитрильных мембран, при аферзном лечении декстран сульфатом, непосредственно перед десенсибилизацией от осинового или пчелиного яда.

Предостережения, контроль терапии

См. также «Эналаприл».

- При сопутствующей цереброваскулярной или коронарной недостаточности лечение начинают с половинной дозы.
- Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ, особенно больным с повышенным риском нейтропении (при нарушении функции почек или системных заболеваниях соединительной ткани) или получающим высокие дозы ингибиторов АПФ, а также при первых признаках инфекции необходим контроль общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы 1 р/мес в первые 3—6 мес лечения и с периодическими интервалами до 1 года. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов меньше 1000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.
- Не рекомендуется применение высокопроточных диализных мембран AN69 в сочетании с ингибиторами АПФ (из-за возможности развития у пациентов анафилактических реакций).
- При наличии в анамнезе ангионевротического отека (даже не связанного с приемом ингибито-

ров АПФ) существует повышенный риск его повторного развития на фоне лечения.

С осторожностью назначать:

- при первичном гиперальдостеронизме;
- при аортальном стенозе;
- при митральном стенозе;
- при гипертрофической кардиомиопатии;
- при двустороннем стенозе почечных артерий;
- при стенозе почечной артерии единственной почки;
- при гиперкалиемии;
- при состоянии после трансплантации почки;
- при системных заболеваниях соединительной ткани;
- при ангионевротическом отеке в анамнезе;
- при миелосупрессии (лейкопении, тромбоцитопении);
- при ишемической болезни сердца;
- при цереброваскулярных болезнях;
- при сахарном диабете;
- при почечной недостаточности (протеинурия более 1 г/сут);
- при гипонатриемии;
- у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли или находящихся на гемодиализе;
- в пожилом возрасте (старше 65 лет).

Побочные эффекты

См. также «Эналаприл».

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- чрезмерное снижение АД;
- ортостатический коллапс;
- стенокардия;
- инфаркт миокарда (обычно связаны с чрезмерным снижением АД);
- сердцебиение;
- аритмии (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий);
- острая левожелудочковая недостаточность;
- эмболия легочной артерии;
- цереброваскулярные расстройства.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- слабость;
- утомляемость;
- астения;
- сонливость;
- бессонница;
- тревожность;
- депрессия;
- спутанность сознания;
- парестезии.

Со стороны органа слуха:

- шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- рвота;
- диарея или запор;
- абдоминальная боль;

- кишечная непроходимость;
- снижение аппетита;
- стоматит;
- глоссит.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- одышка;
- ринорея;
- фарингит;
- дисфония.

Со стороны системы крови:

- анемия;
- нейтропения;
- тромбоцитопения;
- агранулоцитоз.

Передозировка

См. также «Эналаприл».

Лечение: прием внутрь солевого раствора, эпинефрин (п/к или в/в), антигистаминные средства, ГКС (в/в), в/в введение плазмозаменителей, ангиотензина II, гемодиализ (скорость выведения до 62 мл/мин).

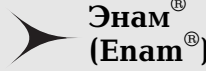
Взаимодействие

См. также «Эналаприл».

Группы и ЛС	Результат
Адреностимуляторы	Ослабление гипотензивного эффекта
Инсулин	Усиление их гипогликемического действия
Производные сульфонилмочевины	Усиление их гипогликемического действия
ЛС, активирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему	Снижение гипотензивного эффекта
Опиоидные анальгетики	Усиление гипотензивного эффекта
Циклоспорин	Увеличение риска развития гиперкалиемии

Синонимы

Энап (Словения)



Энам[®]
(Enam[®])
Доктор Реддис Лаборатории (Индия)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Угнетает активность ангиотензинпревращающего фермента, подавляет образование ангиотензина II.

Основные эффекты

- Снижает АД.
- Уменьшает пред- и постнагрузку на миокард при сердечной недостаточности.
- Улучшает кровообращение в малом кругу и функцию дыхания.
- Понижает сопротивление в сосудах почек, что способствует нормализации в них кровообращения.
- Оказывает некоторый диуретический эффект.

Фармакокинетика

После приема внутрь Энам[®] быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ. Биодоступность — 53—74%, связывание с белками сыворотки крови — 50%. C_{max} в крови достигается через 3—4 ч после приема. Продолжительность действия — 12—24 ч. $T_{1/2}$ — около 11 ч. Метаболизируется в печени, часть гидролизруется в эналаприлат, поэтому у больных с нарушениями функции печени время максимального действия может увеличиваться. Выводится почками.

Показания

- Различные формы артериальной гипертензии, включая реноваскулярную гипертензию.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Для пациентов, не получающих диуретики: начальная доза — 5 мг/сут. Далее доза подбирается индивидуально, обычно 10—40 мг 1—2 р/сут.

Для пациентов, получающих диуретики: 2,5 мг/сут.

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза — 2,5 мг 1 р/сут, затем — по 2,5 мг 2 р/сут в течение 3—4 дней. При необходимости дозу увеличивают со 2-й недели до 10 мг 1 р/сут, на 3—4-й неделе — до 20 мг 1—2 р/сут (если систолическое давление не ниже 100 мм рт. ст.).

Артериальная гипертензия, вызванная нефропатией у больных сахарным диабетом: до 40 мг/сут (диабетическая нефропатия на фоне нормального АД — 2,5 — 5 мг/сут.)

При почечной недостаточности: клиренс креатинина выше 30 мл/мин — обычная дозировка; клиренс креатинина менее 30 мл/мин — не более 2,5 мг/сут, далее доза подбирается индивидуально, под контролем уровня креатинина и электролитов крови. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза и доза в дни диализа не должна превышать 2,5 мг/сут.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Ангионевротический отек, связанный с лечением ингибиторами АПФ, в анамнезе.
- Аортальный стеноз.
- Митральный стеноз.

- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

- При совместной терапии не следует применять калийсберегающие диуретики и препараты калия.
- Ранее назначенные диуретики следует отменить за 1—2 дня до назначения Энама®.
- Перед исследованием функции паращитовидных желез Энам® следует отменить.
- Через 2 нед после назначения Энама® необходимо провести лабораторный контроль азота мочевины, креатинина и электролитов плазмы крови, а также общий анализ мочи.
- После назначения Энама® возможно повышение уровня азота мочевины и сывороточного креатинина вследствие развившейся артериальной гипотензии и вторичной ренальной гипоперфузии.
- При лечении препаратом Энам® хронической сердечной недостаточности необходим постоянный контроль АД. Наличие артериальной гипотензии до 80/60 мм рт. ст. на фоне поддерживающей терапии при отсутствии жалоб у больного не является поводом для отмены препарата.

С осторожностью назначать:

- при одновременном приеме диуретиков (особенно петлевых и калийсберегающих), а также препаратов калия;
- при хронической сердечной недостаточности или артериальной гипертензии в сочетании с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Побочные эффекты

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- головокружение;
- повышенная утомляемость.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- одышка.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;
- диарея;
- панкреатит;
- печеночная недостаточность;
- диспепсические расстройства;
- сухость во рту;
- боли в животе;
- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- обморок;
- нарушение сердечного ритма;
- стенокардия.

Аллергические реакции:

- кожные высыпания;
- ангионевротический отек лица и гортани.

Со стороны обмена веществ:

- гиперкалиемия.

Со стороны системы крови:

- нейтропения;
- снижение гемоглобина, гематокрита и/или лейкоцитов;
- повышение концентрации билирубина в крови.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия.

Лечение: пациента положить, приподнять ноги.

В легких случаях — солевой раствор внутрь, в более серьезных — в/в введение физраствора или плазмозаменителей, гемодиализ.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Снижение гипотензивного эффекта Энама®
Средства для наркоза, обладающие антигипертензивным действием	Артериальная гипотензия
Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид)	Возможно развитие гиперкалиемии
Соли лития	Замедление выведения лития
Алкоголь	Усиление гипотензивного действия Энама®
Жаропонижающие и болеутоляющие ЛС	Снижение эффективности Энама®
ЛС, содержащие теofilлин	Ослабление их действия
Циметидин	Пролонгация действия Энама®
Диуретики, β-адреноблокаторы, метилдопа, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, гидралазин, празозин	Усиление гипотензивного действия Энама®

Регистрационное удостоверение:

П № 014189/01-2002



Энаренал
(Enarenal)

Польфарма (Польша)

Эналаприл (Enalapril)
Ингибиторы АПФ

Форма выпуска

Табл. 5 мг; 10 мг; 20 мг

Механизм действия

Активный метаболит эналаприла эналаприлат — высоко специфичный ингибитор АПФ длительного действия. Эналаприлат блокирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, что приводит к угнетению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Снижение концентрации ангиотензина II вызывает повышение активности ренина, а также снижение выделения альдостерона, что в результате приводит к потере натрия, повышению концентрации калия и уменьшению объема внеклеточной жидкости. Антигипертензивное действие начинается через 2 ч с момента приема и продолжается 24 ч.

Основные эффекты

- Снижение ОПСС.
- Уменьшение преднагрузки.
- Снижение давления в правом предсердии и малом круге кровообращения.

- Ангионевротический отек в анамнезе.
- II и III триместры беременности.
- Грудное вскармливание.
- Детский возраст.
- Гиперчувствительность.

Предостережения, контроль терапии

- При артериальной гипертензии у пациентов с почечной недостаточностью при КК > 30 мл/мин обычно не требуется изменения дозы. При КК < 30 мл/мин начальная доза — 2,5 мг/сут, при необходимости повышать, но не более 40 мг/сут.
- При хронической сердечной недостаточности у пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью или гипонатриемией при концентрации натрия в сыворотке крови менее 130 мэкв/л или концентрации креатинина более 1,6 мг/мл начальная доза — 2,5 мг 2 р/сут, а затем — по 5 мг 2 р/сут или более, с большими интервалами.

Функция почек	Клиренс креатинина	Начальная доза
Нормальная функция почек	> 80 мл/мин	5 мг/сут
Умеренная почечная недостаточность	> 30 мл/мин	5 мг/сут
Почечная недостаточность от умеренной до тяжелой	< 30 мл/мин	2,5 мг/сут
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	—	2,5 мг/день диализа

Показания

- Артериальная гипертензия, в т.ч. реноваскулярная (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с др. антигипертензивными ЛС, особенно с тиазидными диуретиками).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Способ применения и дозы

Внутри, независимо от приема пищи.

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 5 мг 1 р/сут (для пациентов старше 65 лет — 2,5 мг/сут), при необходимости — до 10—20 мг/сут в 2 приема). Поддерживающая доза — 10—20 мг/сут, максимальная — 40 мг/сут.

При хронической сердечной недостаточности энаренал применять в сочетании с диуретиками или гликозидами наперстянки. Начальная доза — 2,5 мг/сут, при необходимости постепенно повышают до поддерживающей — 20 мг/сут в 1—2 приема. Дозу повышать с интервалами 2—4 нед, при необходимости чаще.

Противопоказания

- Прогрессирующая азотемия при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки.

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо контролировать АД и функцию почек как до, так и после применения энаренала.

С осторожностью назначать:

- при серьезной недостаточности кровообращения;
- при ишемической болезни сердца и сосудистых нарушениях головного мозга;
- при дефиците жидкости в организме, а также у пациентов, принимавших мочегонные препараты или соблюдавших диету с ограничением соли и находящихся на гемодиализе;
- при нарушении функции почек.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- артериальная гипотензия;
- ортостатическая гипотензия;
- инфаркт миокарда и состояние ишемии головного мозга, связанные с выраженным снижением АД крови в группе больных повышенного риска;
- боль в грудной клетке;
- сердцебиение;
- аритмии;
- стенокардия.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота;

- диарея;
- непроходимость кишечника;
- панкреатит;
- гепатит;
- желтуха;
- боль в животе;
- рвота;
- диспепсия;
- запор;
- отсутствие аппетита;
- воспаление языка;
- нарушение вкуса.

Со стороны нервной системы:

- головокружение;
- головная боль;
- чувство усталости;
- обморок;
- депрессия;
- состояние спутанности сознания;
- сонливость;
- бессонница;
- парестезии;
- головокружение;
- головная боль;
- шум в ушах.

Со стороны органа зрения:

- нечеткость зрения;
- светобоязнь.

Со стороны дыхательной системы:

- сухой кашель;
- ринит;
- боль в горле;
- охриплость голоса;
- удушье.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- мышечные судороги;
- мышечные и суставные боли.

Со стороны мочевыделительной системы:

- нарушения функции почек;
- почечная недостаточность;
- олигурия.

Со стороны кожи и ее производных:

- повышенная потливость;
- полиморфная эритема;
- эксфолиативный дерматит;
- синдром Стивенса—Джонсона;
- токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы крови:

- нейтропения;
- тромбоцитопения;
- положительный тест на антинуклеарные антитела;
- повышение СОЭ;
- эозинофилия;
- лейкоцитоз.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь;
- зуд;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- алопеция.

Со стороны обмена веществ:

- повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови;
- гиперкалиемию;
- гипернатриемию;
- снижение гемоглобина и гематокрита.

Со стороны половой системы:

- импотенция.

Другие эффекты:

- чувство жара;
- лихорадка;
- воспаление серозной оболочки.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия через 6 ч после приема препарата, брадикардия.

Лечение: в/в введение изотонического раствора NaCl, гемодиализ.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
β-адреноблокаторы, метилдопа, антагонисты кальция	Усиливают действие энуретика
Соли калия или калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид)	Повышается риск развития гиперкалиемии

Регистрационное удостоверение:

П № 011771/01-2000 от 16.03.2000

Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium)

Фракционированные гепарины
(антикоагулянты прямого действия)

Форма выпуска

Р-р д/п/к введения 10 тыс анти-Ха МЕ/мл

Механизм действия

Препарат представляет собой гепарин со средней молекулярной массой около 4500 Da, с высокой анти-Ха активностью (100 анти-Ха ЕД/мг) и слабой ингибирующей активностью в отношении фактора Па (тромбина).

Эноксапарин натрия активизирует антитромбин III, что приводит к угнетению образования и активности фактора Ха и тромбина. Является эффективным антитромботическим средством с быстрым и продолжительным действием, не оказывающим неблагоприятного влияния на агрегацию тромбоцитов. Соотношение антитромботической и антикоагулирующей активности (соотношение активности антифакторов Ха и Па) составляет примерно 3:1 по сравнению с соотношением 1:1 для нефракционированного гепарина.

Основные эффекты

- Антитромботическое действие.
- Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3—5 ч после п/к введения и составляет 0,2, 0,4, 1 и 1,3 анти-Ха МЕ/мл после введения 20, 40 мг, 1 мг/кг и 1,5 мг/кг соответственно. Анти-Ха активность в плазме определяется до 24 ч после однократной п/к инъекции. Анти-Па активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-Па активность наблюдается примерно через 3—4 ч после п/к введения и достигает 0,13 МЕ/мл и 0,19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг при двукратном введении и 1,5 мг/кг при однократном введении соответственно.

Фармакокинетика

Биодоступность при п/к введении — около 100%. Фармакокинетика носит линейный характер. После повторного п/к введения 40 мг 1 р/сут и 1,5 мг/кг 1 р/сут C_{ss} достигается ко второму дню, причем AUC на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений в суточной дозе 1 мг/кг 2 р/сут C_{ss} достигается через 3—4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения и средние значения C_{max} соответственно 1,2 МЕ/мл и 0,52 МЕ/мл.

Объем распределения составляет 5 л и приближается к объему крови. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1,5 мг/кг клиренс равен 0,74 л/ч.

Метаболизируется в основном в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Выведение носит монофазный характер с T_{1/2} 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения). 40% введенной дозы выводится почками в виде активных и неактивных метаболитов, 10% — в виде активных метаболитов.

У пожилых пациентов и у больных с хронической почечной недостаточностью скорость экскреции снижена. После повторного п/к введения 40 мг 1 р/сут у пациентов с незначительной (КК 50—80 мл/мин) и умеренной (КК 30—50 мл/мин) почечной недостаточностью AUC увеличивается; у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) AUC в среднем на 65% выше при повторном п/к введении 40 мг 1 р/сут.

Показания

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии (особенно при ортопедических и хирургических операциях).
- Венозные тромбозы и тромбоэмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме.
- Хроническая сердечная недостаточность III или IV класса NYHA.

- Острая дыхательная недостаточность.
- Острые инфекции или острые ревматические заболевания в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбоза: возраст более 75 лет, рак, тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение, гормональная терапия, сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.
- Профилактика гиперкоагуляции в системе экстракорпоральной циркуляции при проведении гемодиализа.
- Лечение тромбозов глубоких вен (в т.ч. в сочетании с тромбозом легочной артерии).
- Нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда без зубца Q.

Способ применения и дозы

П/к, поочередно в левую или правую верхнебоковую или нижнебоковую часть передней брюшной стенки. Во время инъекции пациент должен лежать. При инъекции иглу вводят вертикально на всю ее длину в толщу кожи, зажатой в складку между большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют до конца инъекции. После инъекции место введения нельзя растирать.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии, особенно при ортопедических и общехирургических операциях: больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (абдоминальная хирургия) — 20—40 мг 1 р/сут. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (ортопедические операции) — 40 мг 1 р/сут (первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства) или 30 мг 2 р/сут через 12—24 ч после операции. Длительность лечения — 7—10 дней. При необходимости терапии продолжают до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (в ортопедии применяют в дозе 40 мг 1 р/сут в течение 5 нед).

Особенности назначения при спинальной/эпидуральной анестезии, а также **при чрескожной коронарной ангиопластике**: для снижения возможного риска кровотечения из спинального канала при эпидуральной или спинальной анестезии установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагуляционном эффекте эноксапарина натрия. Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10—12 ч после применения профилактических доз препарата при тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 р/сут или 1,5 мг/кг 1 р/сут), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата должно осуществляться не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 р/сут в течение 6—14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг 1 р/сут или 1 мг/кг 2 р/сут. У больных с осложнениями тромбозом — 1 мг/кг 2 р/сут. Длительность лечения — 10 дней. Желательно сразу же начать терапию пероральными антикоагулянтами, при этом терапию эноксапарином необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта (Международный нормализующий коэффициент 2—3).

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты в дозе 100—325 мг 1 р/сут. Средняя продолжительность терапии составляет 2—8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Профилактика тромбообразования в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу снижают до 0,5 мг/кг при двойном сосудистом доступе или до 0,75 мг — при одинарном сосудистом доступе. При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести 0,5—1 мг/кг.

При тяжелой почечной недостаточности дозу снижают в зависимости от величины КК: при КК менее 30 мл/мин — 1 мг/кг 1 р/сут с лечебной целью и 20 мг 1 р/сут — с профилактической целью. При легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Угрожающий аборт.
- Аневризма головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства).
- Геморрагический инсульт (установленный или подозреваемый).
- Кровотечение.
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония.
- Тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения (на протяжении последних месяцев).

Предостережения, контроль терапии

- Лечение проводится строго под наблюдением врача и контролем количества тромбоцитов в крови. При развитии гепариновой тромбоцитопении требуется немедленная отмена препарата.
- При проведении гемодиализа препарат вводят только п/к или в/в.

■ Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, их вводят строго по инструкции.

■ При снижении числа тромбоцитов ниже нормы на 30—50%, а также при появлении признаков внутреннего кровотечения (мелена или обнаружение свежей крови в кале, рвота кровью, гипохромная анемия) эноксапарин натрия отменяют. При тромбоцитопении, индуцированной гепарином, в анамнезе эноксапарин натрия назначают в исключительных случаях из-за риска иммуноаллергической тромбоцитопении, проявляющейся на 5—21-й день после введения. Тесты на агрегацию тромбоцитов *in vitro* имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Риск тромбоцитопении, вызванной гепарином, может сохраняться в течение нескольких лет.

■ Описаны редкие случаи возникновения гематомы спинного мозга при лечении эноксапарином натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции или при сопутствующем использовании дополнительных препаратов, оказывающих влияние на гемостаз (в т.ч. НПВС). Риск также повышается при травматическом воздействии или повторной спинномозговой пункции. При назначении антикоагулянтной терапии во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии необходимо особо тщательное, постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов (срединные боли в спине, нарушение сенсорных и моторных функций, в т.ч. онемение или слабость в нижних конечностях, нарушение функции ЖКТ или мочевого пузыря). При выявлении симптомов, характерных для гематомы ствола мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее при необходимости спинальную декомпрессию.

■ Нет данных об эффективности и безопасности применения препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца.

■ В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, препарат существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном. При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и время свертывания. Увеличение АЧТВ и времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности препарата, поэтому нет необходимости в мониторинге его активности.

- В случае развития острой инфекции профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если имеются следующие факторы риска венозного тромбоза: возраст более 75 лет, злокачественные новообразования, тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение, гормональная терапия, сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

- Безопасность и эффективность применения у детей не установлена.

С осторожностью назначать:

- во время проведения спинальной или эпидуральной анестезии (из-за опасности развития гематомы);
- при состояниях, связанных с риском кровотечения — нарушениях свертывания крови (в т.ч. при гемофилии, тромбоцитопении, гипокоагуляции, болезни Виллебранда и др.);
- при недавних родах;
- при тяжелом сахарном диабете;
- при бактериальном эндокардите (остром или подостром);
- при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, др. эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ;
- при внутриматочной контрацепции;
- во время неврологической или офтальмологической операции (недавно перенесенной или предполагаемой);
- при перикардите или перикардальном выпоте;
- при лучевой терапии (в т.ч. недавно перенесенной);
- при почечной или печеночной недостаточности;
- при диабетической или геморрагической ретинопатии;
- во время спинномозговой пункции (в т.ч. недавно перенесенной);
- при тяжелой травме (особенно ЦНС);
- при активном туберкулезе;
- при острых заболеваниях дыхательной или мочевыводящей систем;
- при тяжелом васкулите;
- при открытых обширных ранах;
- при артериальной гипертензии.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы крови и гемостаза:

- точечные кровоизлияния (петехии);
- экхимозы;
- редко — гематома;
- редко — геморрагический синдром (в т.ч. забрюшинные и внутричерепные кровотечения, вплоть до летального исхода);
- асимптоматическая тромбоцитопения (в первые дни лечения);
- редко — иммуноаллергическая тромбоцитопения (на 5—21-й день лечения) с развитием ри-

кошетных тромбозов (гепариновая тромбоцитическая тромбоцитопения).

Аллергические реакции:

- системные и кожные аллергические реакции.

Со стороны нервной системы:

- внутриспинальная гематома с развитием временных или постоянных параличей.

Местные реакции:

- гиперемия и болезненность в месте введения;
- возникновение плотных воспалительных узлов;
- некроз в месте введения, которому предшествует пурпура или эритематозные бляшки.

Передозировка

Симптомы: кровотоочивость.

Лечение: протамина сульфат (1 мг протамина нейтрализует анти-IIA активность, вызываемую 1 мг эноксапарина натрия); высокие дозы устраняют анти-Xa активность эноксапарина натрия на 60%.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антагонисты витамина К	Повышение риска развития кровотечения
Антиагреганты (в т.ч. ацетилсалициловая кислота и антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa)	Повышение риска развития кровотечения
Сульфинпиразон	Повышение риска развития кровотечения
Вальпроевая кислота	Повышение риска развития кровотечения
НПВС	Повышение риска развития кровотечения
Декстраны с большой молекулярной массой	Повышение риска развития кровотечения
Тиклопидин	Повышение риска развития кровотечения
Глюкокортикоиды	Повышение риска развития кровотечения
Тромболитики	Повышение риска развития кровотечения

Синонимы

Клексан (Франция)

**Эпросартан
(Eprosartan)**

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Форма выпуска

Табл., п.о., 200 мг; 300 мг; 400 мг; 600 мг

Механизм действия

Антагонист рецепторов ангиотензина II, избирательно действует на рецепторы ангиотензина II (подтип AT₁) в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией. Предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II, угнетает активность ренин-ангиотензиновой системы. Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, ОПСС, давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию воды и натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона, эндотелина, аргинин-вазопрессина.

Блокирует пресинаптические AT₁ рецепторы симпатических нейронов в ЦНС, угнетает высвобождение норадреналина и эффект симпатической стимуляции. При длительном применении ингибирует пролиферативные эффекты ангиотензина II в отношении клеток гладких мышц сосудов и миокарда.

Предупреждает или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда. Не проявляет свойств агониста (не влияет на состояние ионных каналов, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой системы). Повышает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает экскрецию альбуминов (нефропротективное действие). Повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью. Не оказывает влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен. Дозозависимо снижает АД у 50—70% больных артериальной гипертензией.

Основные эффекты

- Вазодилатирующее, гипотензивное и диуретическое действия.
- Гипотензивное действие после приема однократной дозы сохраняется в течение 24 ч, стабилизация состояния при регулярном приеме — через 2—3 нед.
- При прекращении лечения не вызывает синдрома отмены.

Фармакокинетика

После приема внутрь разовой дозы 300 мг **биодоступность** — около 13%. Связь с белками плазмы высокая (98%) и сохраняется постоянной после достижения уровня терапевтической концентрации. $T_{\max}$ — 1—2 ч. Прием пищи снижает абсорбцию и на 25% снижает величину $C_{\max}$ в плазме. При увеличении дозы от 100 мг до 800 мг концентрация в плазме увеличивается незначительно. $T_{1/2}$ — 5—9 ч. Объем распределения — 13 л, общий клиренс — 130 мл/мин.

Выводится в основном в неизмененном виде через кишечник и почки. Незначительная часть (менее 2%) выводится почками в виде глюкуронидов. После приема внутрь выводится с калом (90%) и мочой (7%), после в/в введения —

61% и 37% соответственно. 20% от содержания в моче составляют глюкурониды, 80% — неизменный препарат.

Практически не кумулирует.

Масса тела, половые и расовые различия не оказывают влияние на фармакокинетику эпросартана. У лиц моложе 18 лет фармакокинетика не изучалась. У здоровых пожилых людей после приема внутрь разовой дозы препарата величина $T_{\max}$ и AUC вдвое выше по сравнению с молодыми людьми.

При умеренной степени хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 59 мл/мин) величины AUC и $C_{\max}$ на 30%, а при тяжелой степени (клиренс креатинина 5 до 29 мл/мин) — на 50% выше по сравнению со здоровыми людьми. Свободная фракция не изменяется при легкой и умеренной степени хронической почечной недостаточности, но увеличивается почти в 2 раза у пациентов с тяжелой степенью хронической почечной недостаточности.

При печеночной недостаточности после приема внутрь разовой дозы 100 мг AUC (но не $C_{\max}$) возрастает почти на 40% по сравнению со здоровыми людьми. Возраст и степень недостаточности функции печени и/или почек не влияют на величину связывания с белками плазмы. Корректировка дозы при печеночной недостаточности и/или ХПН не требуется. Практически не выводится при гемодиализе (клиренс — менее 1 л/ч). В эксперименте установлено, что эпросартан выделяется с грудным молоком.

Показания

- Артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 600 мг 1 р/сут. При необходимости дозу повышают до 800 мг/сут за 1—2 приема (между приемами пищи). Максимальный гипотензивный эффект развивается, как правило, через 2—3 нед лечения. Эпросартан применяют как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии (в т.ч. с тиазидными диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Двусторонний стеноз почечных артерий.
- Стеноз почечной артерии единственной почки.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).
- Детский возраст.

Предостережения, контроль терапии

С осторожностью назначать:

- при стенозе аортального и/или митрального клапанов;

- при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии;
- при тяжелой сердечной недостаточности;
- при гиперкалиемии;
- при ишемической болезни сердца.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- диарея.

Со стороны нервной системы:

- головная боль;
- боль в спине;
- головокружение;
- слабость.

Со стороны дыхательной системы:

- одышка;
- кашель;
- ринит.

Аллергические реакции:

- ангионевротический отек.

Другие эффекты:

- загрудинная боль.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Усиление (взаимно) действия
Тиазидные диуретики	Усиление (взаимно) действия
Гиполипидемические ЛС	Усиление (взаимно) действия
Флуконазол	Несовместимость
Ранитидин	Несовместимость
Кетоконазол	Несовместимость
Диуретики и др. гипотензивные ЛС	Риск развития чрезмерного снижения АД
Калийсберегающие диуретики и препараты калия	Риск развития гиперкалиемии

Синонимы

Теветен (Великобритания), Теветен (Нидерланды)

Эптифибатид (Eptifibatide)

Антиагреганты (ЛС, влияющие на свертывание крови и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Р-р для в/в введения 0,75 мг/мл; 2 мг/мл

Механизм действия

Синтетический циклический пептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропионоильный остаток — дезаминоцистеинил. Ингибитор агрегации тромбоцитов, принадлежащих к классу RGD (аргинин-глицин-аспартат) — стимуляторов: подавляет агрегацию тромбоцитов, предупреждая связывание фибриногена, фактора Виллебранда и др. адгезивных лигандов с гликопротеиновыми P_{IIb}/P_{IIa} рецепторами тромбоцитов.

При в/в введении вызывает подавление агрегации тромбоцитов, степень которого зависит от дозы и концентрации препарата.

Ингибирование агрегации тромбоцитов является обратимым; через 4 ч после прекращения инфузии функция тромбоцитов восстанавливается более чем на 50%.

Не оказывает заметного влияния на протромбиновое время и АЧТВ.

Основные эффекты

- Антиагрегантное действие.

Фармакокинетика

Имеет линейный и дозозависимый характер при струйном введении в дозе от 90 до 250 мкг/кг и инфузии со скоростью от 0,5 до 3 мкг/кг/мин. При введении препарата по рекомендуемой схеме (болюс, затем инфузия) его концентрация в плазме быстро достигает C_{max}, затем немного снижается и приходит к равновесию в течение 4—6 ч. При коронарной ангиопластике этого снижения можно избежать путем введения второго болюса в дозе 180 мкг/кг через 10 мин после первого.

Связь с белками плазмы — 25%. T_{1/2} — 2,5 ч, клиренс — 55—58 мл/кг/ч и объем распределения — 185—260 мл/кг.

У здоровых людей доля почечного клиренса от общего — 50%; большая часть **выводится** почками в неизменном виде и в виде метаболитов. В плазме человека основные метаболиты не обнаружены.

Показания

- Острый коронарный синдром (в т.ч. нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда).
- Тромботическая окклюзия пораженной артерии и острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), включая интракоронарное стентирование.

Способ применения и дозы

Применяют совместно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Острый коронарный синдром: в/в струйно 180 мкг/кг, затем капельно по 2 мкг/кг/мин (при концентрации креатинина сыворотки ниже 0,18 ммоль/л) или 1 мкг/кг/мин (при концентрации креатинина сыворотки 0,18—0,36 ммоль/л)

в течение 72 ч (или до выписки из стационара, если она происходит раньше). При проведении ЧТКА по неотложным показаниям инфузию продолжают еще в течение 18—24 ч после вмешательства (максимальная общая продолжительность терапии — 96 ч). Больным с массой тела свыше 121 кг вводят не более 22,6 мг препарата в виде болюса и не более 15 мг/ч (при концентрации креатинина ниже 0,18 ммоль/л) или 7,5 мг/ч (креатинин — 0,18—0,36 ммоль/л) в виде инфузии.

При чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике: непосредственно перед началом манипуляции в/в болюсно — 180 мкг/кг, затем в виде непрерывной инфузии — 2 мкг/кг/мин (при концентрации креатинина сыворотки ниже 0,18 ммоль/л) или 1 мкг/кг/мин (при концентрации креатинина сыворотки 0,18—0,36 ммоль/л). Через 10 мин после первого болюса вводят еще 180 мкг/кг болюсно. Инфузию продолжают в течение 18—24 ч или до выписки больного из стационара, если она происходит раньше. Минимальная продолжительность введения — 12 ч. Больным с массой тела свыше 121 кг вводят не более 22,6 мг в виде болюса и не более 15 мг/ч (креатинин ниже 0,18 ммоль/л) или 7,5 мг/ч (креатинин 0,18—0,36 ммоль/л) в виде инфузии. Пожилым больным коррекция доз не требуется.

Дозы ацетилсалициловой кислоты и гепарина. Острый коронарный синдром: ацетилсалициловая кислота внутрь, в дозе 160—325 мг ежедневно; гепарин для поддержания АЧТВ в пределах 50—70 сек: при массе тела более 70 кг — 5000 ЕД болюсно, затем 1000 ЕД/ч инфузионно, при массе тела менее 70 кг — 60 ЕД/кг болюсно, затем 12 ЕД/кг/ч инфузионно. Если при этом производится чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, вводят дополнительно гепарин болюсно для поддержания АЧТВ более 50 сек; после завершения ЧТКА инфузия гепарина не рекомендуется.

При чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике: ацетилсалициловая кислота — 160—325 мг внутрь за 1—24 ч до начала ЧТКА и далее ежедневно постоянно; гепарин — 60 ЕД/кг болюсно, если больной не получал гепарина в течение 6 ч до начала ЧТКА. Для поддержания АЧТВ более 50 сек вводят дополнительно гепарин болюсно; по окончании ЧТКА инфузия гепарина не рекомендуется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Геморрагический диатез в анамнезе или выраженные патологические кровотечения в предыдущие 30 дней.
- Выраженная артериальная гипертензия (систолическое АД выше 200 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст.) на фоне гипотензивной терапии.

- Большие хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 нед.
- Мозговой инсульт в предыдущие 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе.
- Одновременное или запланированное применение др. ингибитора Пб/Ша рецепторов тромбоцитов для парентерального введения.
- Необходимость проведения гемодиализа в связи с почечной недостаточностью у больных, которым по клиническим показаниям требуется введение тромболитиков (при остром трансмуральном инфаркте миокарда с новым патологическим зубцом Q, повышением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ).
- Период лактации.
- Возраст до 18 лет.

Предостережения, контроль терапии

- Предназначен для использования только в условиях стационара.
- Перед началом лечения все пациенты должны быть тщательно обследованы с целью выявления возможных кровотечений, особенно женщины, пожилые пациенты, а также пациенты с низкой массой тела, как имеющие наибольший риск геморрагических осложнений.
- Риск кровотечения наиболее велик в месте артериального доступа у больных, которым проводится ЧТКА. Необходимо внимательно следить за местами возможного кровотечения (в т.ч. за местом катетеризации); следует также проявлять настороженность в отношении возможного кровотечения из ЖКТ и мочеполовых путей, забрюшинных кровотечений.
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с др. препаратами, влияющими на систему гемостаза, включая тромболитики, антикоагулянты, декстран, аденозина фосфат, НПВС, сульфинпиразон, антиагреганты.
- Если во время лечения возникает необходимость в неотложном хирургическом вмешательстве, введение препарата следует немедленно прекратить. Перед проведением планового хирургического вмешательства введение препарата прекращают заблаговременно, чтобы функция тромбоцитов восстановилась до нормы.
- В период лечения необходимо ограничить число артериальных и венозных пункций, исключить в/м инъекции, а также применение мочевых катетеров, интубационных трубок и назогастральных зондов. Для в/в доступа не следует использовать вены, не подвергающиеся компрессии (подключичная, яремная).
- В случае возникновения серьезного кровотечения, которое не удается остановить путем наложения давящей повязки, следует немедленно прекратить введение препарата и гепарина.
- Риск кровотечения наиболее велик в месте введения катетера в бедренную артерию при проведении ЧТКА. Следует соблюдать осторожность и убедиться в том, что пунктирована

только передняя стенка бедренной артерии. Систему для введения из бедренной артерии можно удалить после восстановления коагуляционной функции до нормы: АЧТВ — менее 45 сек, что обычно происходит через 3—4 ч после прекращения введения гепарина. После удаления системы для введения следует осуществить гемостаз с последующим тщательным наблюдением в течение минимум 2—4 ч до выписки из стационара. При снижении количества тромбоцитов ниже 100 000/мкл введение препарата и гепарина следует прекратить и осуществить необходимые лечебные мероприятия. Если в анамнезе отмечались случаи тромбоцитопении при применении др. парентеральных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, то необходимо особо тщательное наблюдение.

- Может отмечаться обратимое 5-кратное увеличение времени кровотечения. Время кровотечения возвращается к исходным показателям в течение 2—6 ч после прекращения введения препарата.
- Не рекомендуется применять одновременно с низкомолекулярным гепарином в связи с отсутствием опыта. Применение гепарина рекомендуется во всех случаях при отсутствии противопоказаний к его использованию.
- До начала терапии для выявления возможных нарушений гемостаза рекомендуется определение протромбинового времени (ПВ), АЧТВ, сывороточного креатинина, числа тромбоцитов, Hb, гематокрита. Последние 3 показателя следует непрерывно мониторировать в течение 6 ч после начала терапии, затем 1 р/сут на всем протяжении терапии (или чаще — в случае снижения показателей). При тромбоцитопении ниже 100 000 мкл следует проводить повторные анализы для исключения псевдо-тромбоцитопении; введение гепарина следует прекратить.
- Перед введением раствор следует проверить на наличие помутнения или посторонних частиц; раствор можно вводить только при их отсутствии. Во время введения защиты раствора от света не требуется.

С осторожностью назначать:

- при беременности.

Побочные эффекты

Со стороны системы гемостаза:

- малые кровотечения (в т.ч. макрогематурия) чаще наблюдаются при одновременном применении с гепарином;
- большие кровотечения;
- крайне редко — внутричерепное кровоизлияние;
- в единичных случаях — фатальные кровотечения.

Со стороны системы крови:

- тромбоцитопения.

Передозировка

Симптомы: кровотечение.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Препараты, влияющие на гемостаз	Повышается риск развития кровотечения при совместном применении
Фуросемид	Фармацевтически не совместим в одной системе

Синонимы

Интегрилин (Бельгия)

Эсмолол (Esmolol)

β_1 -адреноблокаторы

Форма выпуска

Р-р ∂ /ин. 10 мг/мл

Конц. ∂ /инф. 250 мг/мл

Механизм действия и основные эффекты

См. «Атенолол».

Лишен внутренней СМА и мембраностабилизирующей активности. Оказывает ультракороткое действие.

Действие наступает с момента введения, полный терапевтический эффект развивается через 2 мин после введения и заканчивается через 10—20 мин после прекращения инфузии.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы после в/в введения составляет 55%. Сss достигается в пределах 5 мин при использовании нагрузочной дозы и через 30 мин — без нее. Быстро гидролизруется эстеразами в эритроцитах до свободного кислого метаболита (его активность составляет 1/1500 активности эсмолола) и метанола. $T_{1/2}$ — 9 мин, свободного кислого метаболита — 3,7 ч (при ХПН увеличивается в 10 раз). **Выводится** почками в виде метаболита.

Показания

- Синусовая и суправентрикулярная тахикардия.
- Мерцательная аритмия.
- Артериальная гипертензия, в т.ч. во время и после операций.

Способ применения и дозы

В/в болюсно или капельно. Дозу устанавливают путем введения серий нагрузочных и поддерживающих доз.

При аритмиях первоначально с помощью дозирующего устройства в течение 1 мин вводят нагрузочную дозу 500 мкг/кг, затем со скоростью 50 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин; при достижении желаемого эффекта — поддерживающая доза 25 мкг/кг/мин. Возможны перерывы от 5 до 10 мин между повторным введением. При недостаточно выраженном эффекте к концу 5 мин следует повторить введение нагрузочной дозы, затем в течение 4 мин ввести 100 мкг/кг/мин (при повторных попытках эта доза может быть увеличена до 150 и затем до 200 мкг/кг/мин).

При достижении желаемой степени снижения ЧСС для стабилизации состояния пациента можно использовать пропранолол (10—20 мг каждые 4—6 ч внутрь), верапамил (80 мг каждые 8 ч), дигоксин (0,125—0,5 мг каждые 6 ч внутрь или в/в), а также хинидин (200 мг каждые 2 ч внутрь). На фоне приема первой дозы одного из указанных препаратов в течение 1 ч доза эсмолола может быть уменьшена на 50%. В случае стабильного состояния пациента после приема первой или введения второй дозы альтернативного препарата инфузия может быть прекращена. Во время операционной анестезии — в/в болюсно 80 мкг в течение 15—30 с, затем инфузия со скоростью 150—300 мкг/мин.

Артериальная гипертензия или аритмия во время или после операций — в/в 250—500 мкг/кг в течение 1 мин (нагрузочная доза), далее в/в капельно в течение 4 мин 50 мкг/кг/мин (поддерживающая доза). При отсутствии эффекта вводят повторно, до 4 раз (нагрузочную и поддерживающую дозу, увеличивая каждую последующую поддерживающую дозу на 50 мкг/кг/мин). Максимальная поддерживающая доза для взрослых — 200 мкг/кг/мин. Детям при наджелудочковой аритмии — в/в капельно 50 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы (при необходимости) каждые 10 мин до 300 мкг/кг/мин.

Противопоказания

См. «Атенолол».

- Кровотечение.
- Гиповолемия.

Побочные эффекты

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- выраженное снижение АД (симптоматическое — 12%, бессимптомное — 25%);
- нарушения периферического кровообращения (1%);
- менее 1%: брадикардия, сердцебиение, атрио-вентрикулярная блокада, асистолия желудочков, отек легких, коллапс, тромбофлебит, прилив крови к лицу, периферические отеки.

Со стороны нервной системы:

- сонливость (3%);
- беспокойство (3%);
- головная боль (2%);

- ажитация (2%);
- спутанность сознания (2%);
- чувство усталости (2%);
- менее 1% — головокружение, парестезии, астения, депрессия, судороги, нарушения мышления, вкуса, зрения, речи.

Со стороны пищеварительной системы:

- тошнота (7%);
- рвота (1%);
- менее 1% — сухость во рту, снижение аппетита, абдоминальная боль, запор.

Со стороны дыхательной системы:

- менее 1% — заложенность носа, боль и хрипы в грудной клетке, затруднение дыхания, бронхоспазм, одышка.

Со стороны мочевыделительной системы:

- менее 1% — нарушение мочеиспускания.

Со стороны кожи и ее производных:

- менее 1% — бледность или изменение окраски кожных покровов, акроцианоз, эритема, некроз кожи (при случайном экстравазальном введении);
- потливость.

Местные реакции:

- гиперемия, припухлость в месте введения.

Другие эффекты:

- гипертермия;
- озноб;
- боль в межлопаточной области;
- похолодание кистей и стоп;
- синдром отмены.

Синонимы

Бревиблок (Великобритания)

Этил бискумацетат (Ethyl biscoumacetate)

Антикоагулянты непрямого действия
(ЛС, влияющие на свертывание крови
и функцию тромбоцитов)

Форма выпуска

Табл. 50 мг; 100 мг

Механизм действия

Являясь антагонистом витамина К (блокирует витамин К-редуктазу), снижает свертывающую активность протромбина (фактор II) и факторов VII, IX, X, влияет на их синтез в печени, не оказывая влияния на уже синтезированные и циркулирующие в крови факторы, в связи с чем антикоагулянтное действие несколько отсрочено (зависит от скорости естественной элиминации этих факторов). Быстрее всех инактивируется фактор VII (около 8% в час), медленнее — IX и X, наиболее медленно — протромбин (1% в час). Начало эффекта — через 2—3 ч, максимум — 12—30 ч.

Ингибирует синтез физиологических антикоагулянтов — протеинов С и S. Увеличивает время свертывания плазмы, протромбиновое время и АЧТВ, повышает чувствительность к гепарину. Повышает проницаемость сосудов, усиливает простагландин-синтезирующую активность сосудистой стенки.

Основные эффекты

- Антикоагулянтное действие.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро **абсорбируется** из ЖКТ. Связь с белками плазмы (в основном с альбуминами) — 90%.

Метаболизируется, выводится почками в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — около 2,5 ч.

Проникает через плацентарный барьер и **выделяется** с грудным молоком.

Показания

- Тромбозы (в т.ч. при остром остеонекрозе тазобедренного сустава, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, внутрисердечный тромбоз).
- Эмболия (легочных артерий и артерий большого круга кровообращения).
- Инфаркт миокарда (вторичная профилактика).
- Тромбоэмболические осложнения (в т.ч. после оперативных вмешательств на сердце, при мерцательной аритмии, ишемической болезни сердца, аневризме левого желудочка).
- Профилактика тромбоэмболии при проведении дефибрилляции (электрической и фармакологической).
- Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера).
- Тромбофлебит поверхностных вен (рецидивирующий или при неэффективности др. лечения).
- Врожденный дефицит антитромбина III и протеинов С и S (в т.ч. при остром нефротическом синдроме).

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды, запивая небольшим количеством воды. В 1-й и 2-й дни лечения — по 0,3 г 3 р/сут, на 3-е сут — по 0,3 г 2 р/сут. Далее дозировка определяется в зависимости от результатов определения протромбинового времени, которое должно быть увеличено в 2—4 раза от исходного INR (международное нормализующее соотношение). Максимальная разовая доза — 0,3 г, максимальная суточная доза — 1,2 г. Лечение следует завершать постепенно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кровотечения.
- Тромбофилии, обусловленные дефицитом протеинов С и S.
- Геморрагический диатез.
- Заболевания печени.
- Гематурия.

- Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным риском развития кровотечений (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, черепно-мозговое кровотечение, геморрагический инсульт, травмы, предоперационный период, послеродовый период).
- Сердечная недостаточность II Б—III ст.
- Инфаркт миокарда (на фоне артериальной гипертензии).
- Артериальная гипертензия (с опасностью мозгового кровоизлияния).
- Хроническая почечная недостаточность.
- Кровоизлияние на глазном дне.
- Сепсис.
- Беременность.
- Неонатальный период.
- Период лактации

Предостережения, контроль терапии

- В процессе лечения необходимо контролировать показатели свертывания крови и INR по протромбиновому времени. Кровоточивость проявляется при передозировке и неправильном контроле лабораторных показателей свертывания крови.

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

- рвота;
- диарея.

Со стороны системы гемостаза:

- гиперкоагуляция.

Аллергические реакции:

- кожная сыпь.

Геморрагический синдром:

- повышенная кровоточивость;
- гематурия;
- кровотечения.

Местные реакции:

- «кумариновый» некроз кожи и подкожной клетчатки (при ДВС — синдроме и дефиците протеинов С и S).

Со стороны кожи и ее производных:

- алопеция.

Другие эффекты:

- лихорадка;
- рецидив тромбоза.

Передозировка

Симптомы: повышенная кровоточивость, в тяжелых случаях — кровотечение.

Лечение (проводят на фоне отмены препарата или снижения дозы): при угрожающих жизни кровотечениях — переливание концентратов факторов протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмы. Для уменьшения явлений гипокоагуляции — препараты витамина K_1 (в/в, в/м): доза 5—15 мг обеспечивает возможность продолжения лечения.

Взаимодействие

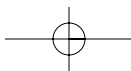
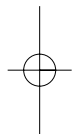
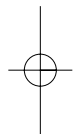
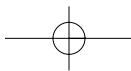
Группы и ЛС	Результат
Витамин С	Ослабление действия витамина С
Фенитоин	Усиление токсичности фенитоина
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемии
Аллопуринол	Усиление токсичности аллопуринола
ГКС	Усиление ulcerогенного действия
Витамин К ₁	Антагонизм
Салицилаты	Усиление антикоагулянтного действия
Пиразолоны	Усиление антикоагулянтного действия
Фенаматы	Усиление антикоагулянтного действия
Этакриновая и на- лидиксовая кислоты	Усиление антикоагулянтного действия
Сульфаниламиды	Усиление антикоагулянтного действия
Хлорамфеникол	Усиление антикоагулянтного действия
Метронидазол	Усиление антикоагулянтного действия
Ко-тримоксазол	Усиление антикоагулянтного действия
Тетрациклины	Усиление антикоагулянтного действия
Хинидин	Усиление антикоагулянтного действия
Сульфаметазон	Усиление антикоагулянтного действия
Дисульфирам	Усиление антикоагулянтного действия
Анаболические ЛС	Усиление антикоагулянтного действия
Фенотиазины	Усиление антикоагулянтного действия
Тиоурацил	Усиление антикоагулянтного действия
Гвайфенезин	Усиление антикоагулянтного действия
Резерпин	Усиление антикоагулянтного действия
Тиобарбитураты	Усиление антикоагулянтного действия

Группы и ЛС**Результат**

Тироксин	Усиление антикоагулянтного действия
Циметидин	Усиление антикоагулянтного действия
Этанол	Усиление антикоагулянтного действия
Никотиновая кислота	Усиление антикоагулянтного действия
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление антикоагулянтного действия
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного действия
Колестирамин	Ослабление антикоагулянтного действия
Антациды	Ослабление антикоагулянтного действия
Глутетимид	Ослабление антикоагулянтного действия
Фенитоин	Ослабление антикоагулянтного действия
Рифампицин	Ослабление антикоагулянтного действия
Карбамазепин	Ослабление антикоагулянтного действия
Сердечные гликозиды	Ослабление антикоагулянтного действия
Гризеофульвин	Ослабление антикоагулянтного действия
Барбитураты	Ослабление антикоагулянтного действия
Анксиолитики	Ослабление антикоагулянтного действия
Диуретики	Ослабление антикоагулянтного действия
Метилксантины	Ослабление антикоагулянтного действия
Меркаптопурин	Ослабление антикоагулянтного действия
ГКС	Ослабление антикоагулянтного действия
Пероральные контрацептивы	Ослабление антикоагулянтного действия
Антигистаминные ЛС	Ослабление антикоагулянтного действия

Синонимы

Неодикумарин (Россия)



ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Детские дозы ЛС

**Приложение 2. Применение ЛС
при беременности**

**Приложение 3. Применение ЛС
при кормлении грудью**

**Приложение 4. Применение ЛС при
нарушении функции почек**

**Приложение 5. Применение ЛС при
нарушении функции печени**

**Приложение 6. Применение ЛС у пациентов
пожилого возраста**

Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Ганглиоблокаторы	
Азаметония бромид	В/м 2—3 мг/кг (разовая доза); в/в медл. детям до 1 мес — по 0,5 мг/кг, от 1 мес до 1 года — по 2—4 мг/кг, 1—3 лет — по 1,5—2 мг/кг, 4—7 лет — по 1—1,5 мг/кг 1—2 р/день
Гексаметония бензосульфонат	В/м, в/в медл. детям до 5 лет — 1—2 мг/кг, старше 5 лет — 0,5 мг/кг (разовые дозы): детям до 1 года — по 0,05—1 мл, 1—3 лет — по 0,2—0,3 мл, 4—7 лет — по 0,3—0,5 мл, старше 7 лет — по 0,5—1 мл 2,5% раствора 1—2 р/день
Симпатолитики	
Гуанетидин	Внутрь 0,2—3 мг/кг/сут в 1—3 приема
Резерпин	Внутрь 0,005—0,02 мг/кг/сут, при почечной гипертензии — 0,015—0,07 мг/кг/сут в 3—4 приема (детям 6—12 лет — по 0,1 мг 2—3 р/день, старше 12 лет — по 0,1 мг 3—4 р/день)
α-адреноблокаторы	
Фентоламин	Внутрь 2—3 мг/кг/сут в 3—5 приемов; в/м, в/в медл. 0,1 мл 0,5—1% раствора на год жизни (не более 1 мл) (разовая доза)
Антигипертензивные средства центрального действия	
Клонидин	Внутрь 0,01—0,02 мг/кг/сут в 3 приема; п/к, в/м, в/в медл. 0,1 мл 0,01% раствора на год жизни (не более 1 мл) (разовая доза); в/в кап. 0,25—1 мг/кг/ч
Метилдопа	Внутрь 10—50 мг/кг/сут в 4 приема
Ингибиторы АПФ	
Каптоприл	Внутрь по 0,15—0,3 мг/кг 3 р/день или 5—10 мг/кг/сут в 2—3 приема
Эналаприл	Внутрь, доза уменьшается в соответствии с возрастом

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Периферические вазодилататоры	
Гидралазин	Внутрь 1—2 (до 7) мг/кг/сут в 3 приема; в/в медл. 0,2—0,3 мг/кг (разовая доза)
Нитропруссид натрия	В/в кап. с 0,3 до 8 мкг/кг/мин (не более 80 мкг/мин) в течение 12—48 ч
Диуретики	
Амилорид**	Внутрь 5—20 мг/сут (в зависимости от возраста) в 2 приема
Ацетазоламид	Внутрь детям 0,5—1 мес — 80 мг/кг/сут в 2—3 приема, 1—3 мес — 20—30 мг/кг/сут, после 3 мес — 5 мг/кг/сут, детям более старшего возраста — по 62,5—250 мг/сут в 1 прием
Гидрохлоротиазид	Внутрь 1—2 мг/кг/сут (не более 100 мг/сут) в 1—2 приема
Клопамид	Внутрь 2—3 мг/кг/сут (не более 80 мг/сут) в 1 прием
Спинолактон	Внутрь 5—6 (до 25), затем 2—3 мг/кг/сут в 1—4 приема
Триамтерен	Внутрь детям старшего возраста 50—150 мг/сут в 1—2 приема
Фуросемид	Внутрь, в/м, в/в от 1—2 мг/кг/сут в 1 прием до 3—5 (иногда до 10) мг/кг/сут (обычно не более 80 мг/сут) на 1—6 введений
Хлорталидон	Внутрь детям старшего возраста 25—150 мг/сут в 1 прием
Этакриновая кислота	Внутрь, в/в 1,5—2 мг/кг/сут в 1—2 приема или введения
Сердечные гликозиды	
Дигитоксин	Внутрь доза насыщения для детей от 1 мес до 2 лет — 0,03—0,04 мг/кг/сут, старше 2 лет — 0,02—0,03 мг/кг/сут в 3 приема, поддерживающая доза — 7—10% от дозы насыщения в 2 приема
Дигоксин	В/в медл. доза насыщения для новорожденных — 0,04 мг/кг/сут, для детей от 1 мес до 2 лет — 0,05 мг/кг/сут, старше 2 лет — 0,04 мг/кг/сут на 3 введения, поддерживающая доза — 20% от дозы насыщения на 2 введения; внутрь доза насыщения для новорожденных —

ПРИЛОЖЕНИЯ

ЛС	Дозы для детей
	0,05 мг/кг/сут, для детей от 1 мес до 2 лет — 0,06 мг/кг/сут, старше 2 лет — 0,05 мг/кг/сут в 3 приема, поддерживающая доза — 20% от дозы насыщения в 2 приема
Коргликон	В/в медл. доза насыщения 0,045 мг/кг/сут на 3 введения, поддерживающая доза — 50% от дозы насыщения на 2 введения или детям 6 мес — по 0,03 мг (0,05 мл 0,06% раствора), 1—3 лет — по 0,06—0,12 мг (0,1—0,2 мл 0,06% раствора), 4—7 лет — по 0,18—0,24 мг (0,3—0,4 мл 0,06% раствора), старше 7 лет — по 0,3—0,48 мг (0,5—0,8 мл 0,06% раствора)
Лантозид Ц	Внутрь доза насыщения для новорожденных — 0,06 мг/кг/сут, для детей от 1 мес до 2 лет — 0,075 мг/кг/сут, старше 2 лет — 0,06 мг/кг/сут в 3 приема, поддерживающая доза — 20% от дозы насыщения в 2 приема
Строфантин К	В/в медл. доза насыщения для новорожденных — 0,015 мг/кг/сут, для детей от 1 мес до 2 лет — 0,025 мг/кг/сут, старше 2 лет — 0,015 мг/кг/сут на 3 введения, поддерживающая доза — 40% от дозы насыщения на 2 введения
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)	
Колестирамин**	Внутрь 4—8 г/сут
Антикоагулянты прямого действия	
Гепарин натрий	П/к, в/в по 20—30 ЕД/кг каждые 3—4 ч (до 50—1000 ЕД/кг/сут) или в среднем 150—300 ЕД/кг/сут на 1—6 введений, новорожденным — 2—10 ЕД/кг/ч
Далтепарин натрий	При гемодиализе или гемофильтрации — в/в 30—40 МЕ/кг, затем в/в кап. 10—15 МЕ/кг/ч, при остром тромбозе или тромбозмболии — в/в или п/к 200 МЕ/кг на 1—2 введения
Надропарин кальций	П/к по 0,2—0,4 мл 1 р/сут
Эноксапарин натрий	П/к 1—40 мг/кг/сут на 1—2 введения
Антиагреганты	
Дипиридамо́л	Внутрь, в/в медл. 1,5—5 мг/кг/сут на 2—3 приема или введения

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Фибринолитики	
Алтеплаза	В/в 1,5 мг/кг/сут
Стрептокиназа	В/в кап. 1000—10 000 МЕ/кг в течение 20—30 мин, затем 1000 МЕ/кг/ч длительно (до 5 сут)
Урокиназа**	В/в кап. при артериальном или венозном тромбозе — 1500 МЕ/кг в течение 30—60 мин, затем 1000—2000 МЕ/кг/ч в течение 24 ч, при тромбозомболии легочной артерии — 4000 МЕ/кг в течение 10—15 мин, затем 4000 МЕ/кг в течение 12—24 ч
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)	
Аймалин	Внутрь по 1 мг/кг 4—6 р/день (не более 75—150 мг/сут); в/в медл. 1 мг/кг (разовая доза)
Дизопирамид	Внутрь детям до 1 года — 10—30 мг/кг/сут, 1—4 лет — 10—20 мг/кг/сут, 4—12 лет — 10—15 мг/кг/сут, 12—18 лет — 6—15 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) в 4 приема
Лидокаин	В/в медл., в/м 1—2 мг/кг (разовая доза) или 1 мл (0,5 мл) 1% (2%) раствора на год жизни, но не более 10 мл (5 мл) (разовая доза) или 1—3 мг/кг (нагрузочная доза), затем 1—2 мг/кг/ч (поддерживающая доза)
Мексилетин	В/в кап. 0,17 мг/кг/мин в течение 15 мин, затем 0,03 мг/кг/мин в течение 3 ч, затем 0,008 мг/кг/мин в течение 12 ч
Морацизин	Внутрь 2—3 мг/кг/сут в 3—4 приема; в/в медл. 1—2 мг/кг (разовая доза)
Прокаионамид	Внутрь 15—50 мг/кг/сут в 4 приема; в/м, в/в медл. 0,15—0,2 мл/кг 10% раствора (разовая доза) или 0,5 мл 10% раствора на год жизни (не более 5 мл) (разовая доза) или 3—6 мг/кг (нагрузочная доза), затем 0,02—0,08 мг/кг/мин (поддерживающая доза)
Пропафенон	Внутрь 10—20 мг/кг/сут в 3—4 приема; в/в кап. 0,5—2 мг/кг 1—2 раза
Фенитоин	Внутрь 2—10 мг/кг/сут в 4 приема; в/в медл. 5 мг/кг/сут на 1 введение

ПРИЛОЖЕНИЯ

ЛС	Дозы для детей
Хинидин	Внутрь 18 мг/кг/сут в 4—6 приемов; в/в кап. 0,3—0,4 мг/кг/мин
Этализин	Внутрь до 150 мг/сут в 3 приема; в/в кап. 0,25—1 мг/кг/сут
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)	
Окспренолол**	Внутрь 2—3,5 мг/кг/сут в 3 приема
Пиндолол	Внутрь 0,2 мг/кг/сут в 3 приема
Пропранолол	Внутрь 2,5 (0,1—6) мг/кг/сут в 3—4 приема; в/в медл. 0,05—0,1 мг/кг (разовая доза) или 0,1 мл 0,1% раствора на год жизни (не более 1 мл) до 3 раз или детям до 1 года — 0,2—0,5 мл, 1—3 лет — 0,8—1 мл, 4—7 лет — 1—2 мл, старше 7 лет — 2—3 мл 0,1% раствора (разовые дозы)
Эсмолол	В/в медл. нагрузочная доза 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин, затем поддерживающая доза 50 мг/кг/мин в течение 4 мин
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)	
Амиодарон	В/в медл. 5 мг/кг (нагрузочная доза за 1—3 мин), затем в/в кап. 5 мг/кг (поддерживающая доза за 0,5—2 ч)
Бретилия тозилат	П/к, в/м, в/в медл. 5—6 мг/кг (нагрузочная доза), затем 1—2 мг/кг (поддерживающая доза)
Антиаритмические средства IV класса (антагонисты кальция, кроме производных дигидропиридина)	
Верапамил	Внутрь 0,5—0,6 мг/кг 4 р/день; в/в медл. 0,1—0,16 мг/кг (разовая доза): детям 6—7 лет — 3 мг, 8—9 лет — 4 мг, 10 лет и старше — 5 мг (разовые дозы)
α- и β-адреномиметики	
Добутамин	В/в кап. от 2,5 мкг/кг/мин, увеличивая скорость введения каждые 10—30 мин на 2,5 мкг/кг/мин до 10—15 (40) мкг/кг/мин
Норэпинефрин	В/в медл. 0,05 мл 0,2% раствора на год жизни (не более 0,5 мл) (разовая доза)
Эпинефрин	П/к, в/м, в/в медл. 0,05 мл 0,1% раствора на год жизни или 0,01—0,015 мг/кг (не более 0,5 мл) 1—3 р/день

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Стимуляторы дофаминовых рецепторов	
Допамин	В/в кап. 1—2 мкг/кг/мин (для стимуляции дофаминовых рецепторов), 3—8 мкг/кг/мин (для стимуляции β -адренорецепторов) или 8—10 мкг/кг/мин (для стимуляции α -адренорецепторов)
М-холиноблокаторы	
Атропин	П/к, в/м, в/в медл. 0,1 мл 0,1% раствора на год жизни (не более 1 мл) (разовая доза) или детям до 1 года — 0,018 мг/кг, 1—5 лет — 0,016 мг/кг, 6—10 лет — 0,014 мг/кг, 11—14 лет — 0,012 мг/кг (разовые дозы)
Глюкокортикостероиды	
Бетаметазон	Внутрь, в/м, 0,75 мг бетаметазона эквивалентны 5 мг преднизолона
Дексаметазон	Внутрь, в/м, в/в, 0,75 мг дексаметазона эквивалентны 5 мг преднизолона
Метилпреднизолон	Внутрь, в/м, в/в, 4 мг метилпреднизолона эквивалентны 5 мг преднизолона
Преднизолон	Внутрь, в/м, в/в, физиологическая заместительная доза — 0,3—0,6 мг/кг/сут, заместительная доза при стрессе — 3—6 мг/кг/сут и выше, средняя лечебная доза — 1—1,5 мг/кг/сут, высокая лечебная доза — 2—4 мг/кг/сут и более
Нестероидные противовоспалительные средства (ненаркотические анальгетики-антипиретики)	
Ацетилсалициловая кислота	Внутрь от 50—70 мг/кг/сут до 20—30 мг/кг/сут или 0,15—0,2 г на год жизни (до 2 г/сут) в 3—6 приемов или детям до 1 мес — 0,05 г, 6 мес — 0,05—0,1 г, 1—3 лет — 0,1—0,25 г, 4—7 лет — 0,25—0,5 г, старше 7 лет — 0,5 г (разовые дозы)
Диклофенак	Внутрь от 1—3 мг/кг/сут до 0,3—0,8 мг/кг/сут в 3 приема
Ибупрофен	Внутрь от 10—20 мг/кг/сут до 5—10 мг/кг/сут в 3—4 приема
Индометацин	Внутрь от 3—4 мг/кг/сут до 1—2 мг/кг/сут в 3 приема
Метамизол	В/м, в/в 0,1 мл 50% раствора на год жизни (не более 1 мл) (разовая доза); внутрь (доза уменьшается в соответствии с возрастом)

ПРИЛОЖЕНИЯ

ЛС	Дозы для детей
Напроксен	Внутрь от 20—30 мг/кг/сут до 2,5—10 мг/кг/сут в 2 приема
Нимесулид	Внутрь 3—5 мг/кг/сут в 2—3 приема
Парацетамол	Внутрь детям до 6 мес — 0,35 г/сут, от 6 мес до 1 года — 0,5 г/сут, 1—3 лет — 0,75 г/сут, 3—6 лет — 1 г/сут, 6—9 лет — 1,5 г/сут, 9—12 лет — 2 г/сут в 4 приема; ректально детям 3—6 мес — по 80 мг 2 р/день, 6—12 мес — по 80 мг 2—3 р/день, 1—2 лет — по 80 мг 3—4 р/день, 2—4 лет — по 150 мг 2—3 р/день, 4—6 лет — по 150 мг 3—4 р/день, 6—8 лет — по 250—300 мг 2—3 р/день, 8—12 лет — по 250—300 мг 3 р/день, 12—15 лет — по 250—300 мг 3—4 р/день
Пироксикам	Внутрь от 0,5—1 мг/кг/сут (не более 40 мг/сут) до 0,5 мг/кг/сут (не более 20 мг/сут) в 1 прием
Пенициллины	
Амоксициллин	Внутрь 20—60 (до 100—200) мг/кг/сут в 2—4 приема; в/м, в/в 150—300 мг/кг/сут на 2—6 введений
Амоксициллин/клавуланат	Внутрь детям до 1 года — 0,1875—0,2340 г, 1—7 лет — 0,375—0,468 г, 7—14 лет — 0,750—0,936 г в 3 приема; в/в детям от 1 мес до 12 лет — 90 мг/кг/сут, старше 12 лет — 3,6—4,8 г/сут на 3 введения
Ампициллин	В/м, в/в, внутрь 50—100 (до 400) мг/кг/сут на 4—6 введений или приемов
Ампициллин/сульбактам	В/м, в/в 150 мг/кг/сут на 3—4 введения; внутрь при массе тела до 30 кг — 25—50 мг/кг/сут, более 30 кг — 0,375—0,750 г в 2 приема
Бензатин бензилпенициллин	В/м 5000—10 000 ЕД/кг 1 р/нед или 20 000 ЕД/кг 1 раз в 2 нед
Бензилпенициллина калиевая соль	В/м детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 4 введения
Бензилпенициллина натриевая соль	В/м, в/в детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 4—6 введений

Приложение 1. Детские дозы ЛС

ЛС	Дозы для детей
Бензилпенициллина прокаиновая соль	В/м детям до 1 года — 100 000 ЕД/кг/сут, детям старше 1 года — 50 000 ЕД/кг/сут на 2 (1—3) введения
Оксациллин	В/м, в/в 30—100 (до 200) мг/кг/сут или детям от 3 мес до 2 лет — 1 г/сут, 2—6 лет — 2 г/сут, старше 6 лет — 3 г/сут на 3—4 (до 6) введения
Феноксиметилпенициллин	Внутрь детям до 1 года — 25—30 мг/кг/сут, 1—6 лет — 15—30 мг/кг/сут, 6—12 лет — 10—20 мг/кг/сут (50 000— 100 000 ЕД/кг/сут), старше 12 лет — 0,5—1 г/сут в 3—6 приемов
Цефалоспорины	
Цефадроксил	Внутрь 25—50 мг/кг/сут в 1—3 приема
Цефазолин	В/в, в/м 20—50 (до 100— 150) мг/кг/сут на 2—4 введения
Цефалексин	Внутрь 25—50 (до 100—150) мг/кг/сут в 2—6 приемов
Цефалотин	В/в, в/м 25—100 (до 200— 300) мг/кг/сут на 4—6 введений
Цефотаксим	В/в, в/м 50—100 мг/кг/сут на 2—4 (до 6) введений
Цефтриаксон	В/в, в/м 20—80 (до 100) мг/кг/сут на 1 (иногда 2) введение
Цефуроксим	В/в, в/м 30—100 (до 150— 400) мг/кг/сут на 3—4 введения
Карбапенемы	
Имипенем/циластатин	В/в, в/м при массе тела до 40 кг — 60 мг/кг/сут (до 2 г/сут), более 40 кг — 1—2 г/сут на 4 введения
Меропенем	В/в при массе тела до 50 кг — 30—36 мг/кг/сут, более 50 кг — 1,5 г/сут на 3 введения
Аминогликозиды	
Гентамицин	В/м, в/в 1,5—5 (до 7) мг/кг/сут на 2 (1—3) введения
Макролиды	
Азитромицин	Внутрь 10 мг/кг в 1 прием
Кларитромицин	Внутрь 7,5 мг/кг/сут (до 0,5 г/сут) в 2 приема; при туберкулезе — внутри детям 1—12 лет — 15—30 мг/кг/сут (до 0,5—1 г), старше 12 лет — 1—2 г/сут в 1—2 приема
Мидекамицин	Внутрь 30—50 мг/кг/сут в 2—4 приема

ПРИЛОЖЕНИЯ

ЛС	Дозы для детей
Олеандомицин	Внутрь, в/м, в/в детям до 3 лет — 20—30 (до 50) мг/кг/сут, 3—6 лет — 0,25—0,5 г/сут, 6—14 лет — 0,5—0,75 (до 1) г в 4—6 приемов
Рокситромицин	Внутрь 5—8 мг/кг/сут (до 0,15—0,3 г/сут) в 2 приема
Спирамицин	Внутрь 50—100 мг/кг/сут в 2—4 приема или при массе тела до 10 кг — по 375 000 МЕ 2—4 р/день, 10—20 кг — по 750 000 МЕ 2—4 р/день, более 20 кг — по 1 500 000 МЕ 2—4 р/день или 150 000 МЕ/кг/сут (не более 6 000 000 МЕ/сут) в 2—3 приема
Эритромицин	Внутрь детям до 8 лет — 30—50 мг/кг/сут, 8—14 лет — 20—25 мг/кг/сут (1—1,5 г/сут) в 2—4 приема; в/в 20—30 мг/кг/сут на 2—4 введения
Линкозамиды	
Клиндамицин	Внутрь 8—25 (до 30) мг/кг/сут в 3—4 приема; в/м, в/в кап. 10—40 мг/кг/сут на 2—4 введения
Линкомицин	Внутрь 30—60 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/м, в/в кап. 10—20 мг/кг/сут на 2—3 введения
Гликопептиды	
Ванкомицин	В/в 20—40 мг/кг/сут на 2—4 введения
Оксазолидиноны	
Линезолид	Внутрь, в/в детям старше 5 лет — 20 мг/кг/сут (не более 1,2 г/сут) в 2 приема или введения

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997; 530 с.
2. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.
3. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. Т. 1, 2. М.: Ремедиум, 2001; 821 с.

4. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989; 320 с.
5. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 2. Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. М.: Фармединфо, 1997; 388 с.
6. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного и экскретирующихся с грудным молоком. Под ред. Белоусова Ю.Б., Самсыгиной Г.А. М.: МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1989; 100 с.
7. Клиническая фармакология. Под ред. Кукеса В.Г. М.: ММА, 1991; 444 с.
8. Клиническая фармакология сердечных гликозидов и диуретиков. Под ред. Белоусова Ю.Б. М.: МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1989; 72 с.
9. Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. М.: АстраФармСервис, 2003; 1488 с.
10. Лосев С.И., Неудахин Е.В. Кардиология детского возраста. Под ред. Таболина В.А., Фадеевой М.А. М.: МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1984; 152 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1, 2. М.: Новая волна, 2002; 540, 608 с.
12. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ, СПб.: Невский диалект, 2002; 926 с.
13. Михельсон В.А. Детская анестезиология и реаниматология. М.: Медицина, 1985; 464 с.
14. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982; 496 с.
15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес, 2002; 379 с.
16. Регистр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств. М.: РЛС, 2003.
17. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. Смоленск: АмиПресс, 1994; 199 с.
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IV. М.: Эхо, 2003; 928 с.

Приложение 2. Применение ЛС при беременности

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид Гексаметония бензосульфонат	Существует риск ухудшения маточно-плацентарного кровообращения с развитием внутриутробной гипоксии и гибелью плода, а также опасность динамической кишечной непроходимости у матери и плода	С осторожностью
Симпатолитики		
Гуанетидин	Проникает, снижает маточно-плацентарный кровоток, может вызывать задержку развития плода, угнетение ЦНС, цианоз, заложенность носа, ринорею, бронхорею, анорексию у новорожденного	Категория С FDA
Резерпин	Проникает, может оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действие в опытах на животных, может снижать маточно-плацентарный кровоток, вызывать задержку развития плода, угнетение ЦНС, цианоз, заложенность носа, ринорею, бронхорею, анорексию у новорожденного	Категория С FDA
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Нет данных	Противопоказано
Доксазозин	Нет данных	Применение возможно, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода
Празозин	Проникает в небольшом количестве	Категория С FDA
Тамсулозин	Нет данных	Противопоказано
Теразозин	Эмбриотоксичность и уменьшение выживаемости потомства в опытах на животных	Противопоказано в I триместре (категория С FDA)
Фентоламин	Вызывает задержку развития плода в опытах на животных	Категория С FDA
β-адреноблокаторы		
Проникают через плаценту, могут снижать маточно-плацентарный кровоток, что приводит к задержке роста плода, некоторые из них могут вызывать брадикардию у плода		

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Атенолол	Проникает, в очень больших дозах оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных	С осторожностью (категория С FDA) ^{1,2}
Ацебутолол**	Нет данных	Категория В FDA
Бетаксолол	Проникает в небольшом количестве, в очень больших дозах оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных	С осторожностью (категория С FDA) ¹
Бисопролол	Проникает в небольшом количестве, в очень больших дозах оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных	В исключительных случаях (категория С FD A)
Карведилол	Нет данных	Противопоказано
Лабеталол** ¹	Снижение выживаемости потомства в опытах на животных	Противопоказано во II и III триместрах (категория С FDA) ^{1,2,3}
Метопролол	Эмбриотоксичность и уменьшение выживаемости потомства в опытах на животных; брадикардия, гипотензия, гипогликемия и угнетение дыхания у новорожденного	С осторожностью (категория С FDA) ^{1,3}
Надолол	Проникает плохо, в больших дозах оказывает эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в опытах на кроликах	Категория С FDA
Небиволол	Нет данных	Нет данных
Оксспренолол** ¹	Концентрация препарата в плазме крови плода составляет 40% от уровня в плазме крови матери	Нет данных
Пиндолол	Проникает хорошо	Возможно (категория В FDA) ^{1,3}
Пропранолол ¹	Повышает тонус матки, проникает через плаценту, может вызывать гипотрофию плаценты и плода, брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемия, снижать компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию, вызывать нарушение дыхания у новорожденного	Нет данных
Соталол	Вызывает внутриутробную задержку роста, брадикардию и гипогликемию у плода	Противопоказано
Тимолол ¹	Эмбриотоксичность в опытах на животных	Противопоказано (категория С FDA)
Целипролол ¹	Нет данных	Нет данных
Эсмолол	Увеличение частоты внутриутробной гибели плода в опытах на животных	С осторожностью (категория С FDA)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Активаторы (открыватели) калиевых каналов		
Миноксидил	Оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных, может вызывать гипертрихоз у новорожденного	Противопоказано в III триместре (категория C FDA)
Антагонисты кальция		
Вызывают угнетение родовой деятельности, в предродовом периоде противопоказаны		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	Проникает, может вызывать замедление роста и гибель плода в опытах на животных	Противопоказано в I триместре (категория C FDA)
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	Увеличение частоты внутриутробной гибели плода в опытах на животных	Противопоказано (категория C FDA)
Исрадипин	Проникает в небольшом количестве, но оказывает эмбриотоксическое действие и снижает выживаемость потомства в опытах на животных	Категория C FDA
Лацидипин	Нет данных	C осторожностью
Никардипин	Эмбриотоксическое действие и снижение выживаемости потомства в опытах на животных	Категория C FDA
Нимодипин	Эмбриотоксическое и тератогенное действие при введении очень высоких доз животным	Категория C FDA
Нисолдипин ¹	Нет данных	Нет данных
Нитрендипин	Нет данных	Противопоказано
Нифедипин	Эмбриотоксическое и тератогенное действие при введении очень высоких доз животным	Возможно (категория C FDA) ^{1,2,3}
Фелодипин	Тератогенное действие и снижение выживаемости потомства в опытах на животных	Противопоказано в I триместре (категория C FDA)
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Эмбриотоксическое и тератогенное действие, повышение частоты мертворождений в опытах на животных	Противопоказано (категория C FDA)
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α_2-адренорецепторов		
Гуанфацин	Проникает, уменьшает выживаемость потомства в опытах на животных	Категория B FDA
Клонидин	Проникает, может угнетать ЦНС плода	Возможно (категория C FDA) ^{1,2}
Метилдопа	Проникает, при длительном применении в редких случаях может вызывать угнетение ЦНС, гемолитическую анемию и поражение печени у плода	Возможно (категория B FDA) ^{1,2,3}

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	Нет данных	Противопоказано
Рилменидин	Нет данных	Противопоказано
Ингибиторы АПФ		
Проникают через плаценту, вызывают маловодие у матери, артериальную гипотонию, почечную недостаточность, задержку внутриутробного развития, гипоплазию и пороки развития черепа у плода, гибель плода или новорожденного, при беременности противопоказаны		
Беназеприл	Нет данных	Нет данных
Зофеноприл ¹	Нет данных	Нет данных
Индаприл ¹	Нет данных	Нет данных
Каптоприл	Нет данных	Нет данных
Либензаприл ¹	Нет данных	Нет данных
Лизиноприл	Проникает плохо, но оказывает эмбриотоксическое, фетотоксическое действие и повышает частоту гибели потомства в опытах на животных	Нет данных
Моэксиприл	Нет данных	Нет данных
Периндоприл	Нет данных	Нет данных
Рамиприл	Нет данных	Нет данных
Спирарил	Нет данных	Нет данных
Трандолаприл	Нет данных	Нет данных
Фозиноприл	Эмбриотоксическое и фетотоксическое действие в опытах на животных	Нет данных
Хинаприл	Нет данных	Нет данных
Цилазаприл	Проникает в небольшом количестве	Нет данных
Эналаприл	Фетотоксическое действие в опытах на животных	Нет данных
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Вальсартан Ирбесартан Кандесартан Лозартан Телмисартан Эпросартан	Оказывают фетотоксическое действие в опытах на животных, могут вызывать маловодие у матери, артериальную гипотензию, гиперкалиемию, почечную недостаточность, анурию, гипоплазию черепа и легких, черепно-лицевые деформации и пороки сердца у плода, задержку внутриутробного развития, недоношенность и смерть плода и новорожденного	Противопоказано
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Эмбриотоксичность в опытах на животных	Противопоказано в I триместре (категория C FDA)
Изосорбида мононитрат	Повышение частоты мертворождений и гибели детенышей в опытах на животных	С осторожностью (категория C FDA)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Нитроглицерин	Нет данных	Возможно
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	Проникает, в больших дозах вызывает повреждение плаценты и тератогенные эффекты (пороки черепа) в опытах на животных, оказывает эмбриотоксическое действие; может вызывать лейкопению, тромбоцитопению, петехии и гематомы у плода	Категория C FDA ^{1,2,3}
Диазоксид ^{**3}	Оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие в опытах на животных; при длительном применении вызывает алопецию или усиленный рост волос, гипергликемию и тромбоцитопению у плода, угнетает сократительную активность матки во время родов	Применяют при гипертонических кризах
Магния сульфат ^{2,3}	Вызывает снижение тонуса скелетных мышц и угнетение ЦНС у новорожденного	Применяется при гипертонических кризах и эклампсии
Молсидомин	Нет данных	Противопоказано в I триместре
Нитропруссид натрия	Проникает, при введении высоких доз возможна внутриутробная гибель плода	Категория C FDA ³
Диуретики		
Осмотические		
Калия ацетат	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Тератогенный эффект (аномалии скелета) в опытах на животных	Противопоказано в I триместре
Петлевые		
Буметанид	Эмбриотоксическое действие и задержка окостенения грудины в опытах на животных	Противопоказано в I триместре (категория C FDA)
Фуросемид	Вызывает увеличение частоты гидронефроза и выкидышей в опытах на животных, проникает через плаценту, может вызывать задержку роста и развития плода, повышенную возбудимость и раздражительность у новорожденного	Допустимо, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода (категория C FDA) ₁
Этакриновая кислота	Снижение массы тела плода в опытах на животных	Категория B FDA

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Тиазидные		
Проникают через плаценту, могут вызывать тромбоцитопению, гипербилирубинемия и желтуху у плода и новорожденного; снижая объем плазмы, могут уменьшать перфузию плаценты; применяются, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода		
Гидрохлоротиазид	Проникает, может вызывать желтуху у плода и новорожденного	Осторожно (категория В FDA) ³
Тиазидоподобные		
Индапамид	Нет данных	Осторожно (категория В FDA)
Хлорталидон	Проникает	Осторожно (категория В FDA)
Калийсберегающие		
Амилорид**	Проникает в незначительном количестве, но снижает выживаемость потомства в опытах на животных	Категория В FDA
Спинолактон	Проникает	Противопоказано в I триместре
Триамтерен	Проникает	Категория В FDA
Кислотообразующие		
Аммония хлорид	Нет данных	Нет данных
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Проникает	Категория С FDA
Дигоксин	Проникает, концентрация в сыворотке крови новорожденного сходна с таковой у матери	Возможно (категория С FDA)
Коргликон	Проникает	Возможно (категория С FDA)
Ланатозид Ц	Проникает	Возможно (категория С FDA)
Оубаин ¹ (строфантин G)	Проникает	Возможно (категория С FDA)
Строфантин К	Проникает	Возможно (категория С FDA)
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Нет данных
Статины		
Оказывают тератогенное действие, нарушают развитие плода		
Аторвастатин	Нет данных	Противопоказано (категория X FDA)
Ловастатин	Повышают частоту пороков развития в опытах на животных, описаны аномалии развития позвонков, атрезия ануса и пищевода, трахеопищеводный свищ, дисплазия почек и лучевых костей у человека	Противопоказано (категория X FDA)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Правастатин	Нет данных	Противопоказано (категория X FDA)
Симвастатин	Нет данных	Противопоказано (категория X FDA)
Флувастатин	Гибель самок, плодов и новорожденных детенышей при приеме в III триместре в опытах на животных	Противопоказано (категория X FDA)
Фибраты		
Безафибрат	Нет данных	Противопоказано
Гемфиброзил	Увеличение частоты дефектов развития скелета, анофтальма, гипотрофии и мертворождения у животных	Противопоказано (категория C FDA)
Клофибрат**	Проникает, концентрация в плазме крови плода может быть выше, чем в плазме крови матери	Противопоказано (категория C FDA)
Фенофибрат	Токсичность в опытах на животных	Противопоказано
Ципрофибрат	Нет данных	Противопоказано
Этофибрат	Нет данных	Противопоказано
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	Противопоказано
Никотиновая кислота	Нет данных	Противопоказано
Антиоксиданты		
Пробукол	Нет данных	Противопоказано (категория B FDA)
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин** Колестипол**	Нарушают всасывание витаминов и питательных веществ в кишечнике матери	Противопоказано
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий	Проникает плохо, но при длительном применении вызывает остеопороз у плода	Возможно
Далтепарин натрий	Нет данных	Нет данных
Надропарин кальций	Нет данных	Нет данных
Ревипарин натрий**	Не проникает	Противопоказано в I триместре
Сулодексид	Нет данных	Противопоказано
Тинзапарин натрий	Нет данных	Противопоказано в I триместре
Фондапаринукс натрия	Нет данных	Нет данных
Эноксапарин натрий	Нет данных	Противопоказано
Специфические прямые антагонисты тромбина		
Аргатробан*1	Нет данных	Нет данных

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Гирулог (бивалирудин)* ¹	Нет данных	Нет данных
Эфегатран* ¹	Нет данных	Нет данных
Антикоагулянты непрямого действия		
Оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие (атрофия глаз, катаракта, гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, другие пороки костей), вызывают геморрагии у плода и новорожденного, внутриутробную смерть плода и выкидыш		
Аценокумарол	Нет данных	Противопоказано
Варфарин	Проникает	Противопоказано
Фениндион	Нет данных	Противопоказано
Этил бискумацетат	Проникает	Противопоказано
Антиагреганты		
Абциксимаб	Нет данных	Противопоказано или с осторожностью
Ацетилсалициловая кислота	Нет данных	Возможно в малых дозах
Дипиридамол	Нет данных	Противопоказано в I триместре
Клопидогрел	Нет данных	Противопоказано
Тиклопидин	Нет данных	Противопоказано
Тирофибан	Нет данных	Нет данных
Эптифибатид* ¹	Нет данных	Нет данных
Фибринолитики		
Алтеплаза	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано
Проурокиназа* ¹	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано
Стрептодеказа	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано
Стрептокиназа	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано в первые 18 недель беременности
Тенектеплаза* ¹	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано
Урокиназа**	Могут вызывать геморрагии у плода и преждевременную отслойку плаценты	Противопоказано в первые 18 недель беременности
Антиаритмические средства (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	Нет данных
Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)	Нет данных	Противопоказано или с осторожностью (только по жизненным показаниям)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Дизопирамид	Оказывает эмбриотоксическое действие и снижает выживаемость потомства в опытах на животных, проникает через плаценту, стимулирует сокращения матки	Противопоказано (категория C FDA)
Лидокаин	Проникает; вызывает сужение сосудов беременной матки, уменьшение кровоснабжения и гипоксию плода, вызывает брадикардию и повышает АД у плода, возбуждение, затем угнетение ЦНС, угнетение дыхания и брадикардию у новорожденного	Противопоказано
Мексилетин	Оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных, проникает через плаценту	Противопоказано (категория C FDA)
Морацизин	Нет данных	Категория B FDA
Прокаинамид	Проникает; может вызывать снижение маточно-плацентарного кровообращения и желудочковые аритмии	Возможно (категория C FDA)
Пропафенон	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано или с осторожностью (категория C FDA)
Фенитоин	Проникает; вызывает врожденные пороки и кровотечения у плода	Противопоказано в I и III триместрах
Хинидин	Проникает в небольшом количестве, повышает тонус и стимулирует сокращения матки, может вызывать выкидыш	Противопоказано (категория C FDA)
Энкаинид*	Нет данных	Категория B FDA
Этализин	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
См. β -адреноблокаторы	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Оказывает эмбриотоксическое действие в опытах на животных, проникает через плаценту, может вызывать брадикардию, гипотиреоз (зоб) или гипертиреоз у плода	Противопоказано (категория D FDA)
Бретилия тозилат	Нет данных	Противопоказано (категория C FDA)
Нибентан	Нет данных	Нет данных
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Нет данных

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение через плаценту, влияние на эмбрион и плод, течение беременности и родов	Применение при беременности
Адреномиметики		
α- и β-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Категория С FDA
Фенилэфрин	Нет данных	Категория С FDA
Эпинефрин	Оказывает тератогенное действие в опытах на животных, проникает через плаценту	Категория С FDA
β-адреномиметики		
Изопреналин	Проникает	Противопоказано в I и III триместрах (категория С FDA)
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	С осторожностью
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Вызывает катаракту и уменьшение выживаемости потомства в опытах на животных	Противопоказано (категория С FDA)
М-холиноблокаторы		
Атропин	Нет данных	Возможно

Примечание.**А**

В США FDA (управление по контролю пищевых продуктов и лекарств) определило следующие категории безопасности лекарственных средств во время беременности:

В — отсутствие доказательств риска для плода человека;

С — риск для плода не может быть исключен, но потенциальная польза от приема препарата может оправдывать его назначение;

D — наличие доказательств риска возможного неблагоприятного воздействия на плод, но потенциальная польза для матери от назначения препарата может превысить потенциальный риск для плода;

X — риск, связанный с применением лекарственного средства у беременных, превышает потенциальную пользу.

Б

Препарат внесен в список лекарственных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии у беременных:

¹ в рекомендациях экспертной группы по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности Европейского кардиологического общества (2003 г.);

² в рекомендациях Европейского общества по изучению гипертензии (2003 г.);

³ в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2000 г.).

Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид	Нет данных	Нет данных
Гексаметония бензосульфонат	Нет данных	Нет данных
Симпатолитики		
Гуанетидин	Проникает в небольшом количестве	Возможно
Резерпин	Проникает, вызывает цианоз, ринорею, нарушение носового дыхания, бронхорею, анорексию, вялость, сонливость у грудного ребенка	Противопоказано
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Нет данных	Нет данных
Доксазозин	Проникает	Противопоказано
Празозин	Проникает в незначительном количестве	Возможно под контролем в исключительных случаях
Тамсулозин	Нет данных	Нет данных
Теразозин	Нет данных	Противопоказано
Фентоламин	Нет данных	Нет данных
β-адреноблокаторы		
Проникают в материнское молоко, но побочных эффектов у грудного ребенка, как правило, не вызывают		
Атенолол	Проникает, при дозе 50 мг — 0,36 мг/мл/1,3 мг/мл/<10 нг/мл ¹ М/П ² =3,6, при дозе 100 мг — 0,62 мг/мл/1,8 мг/мл/ 10 нг/мл ¹ , М/П ² =2,9	В исключительных случаях
Ацебутолол**	Проникает	Противопоказано
Бетаксолол	Проникает в небольшом количестве	С осторожностью
Бисопролол	Проникает в небольшом количестве	С осторожностью
Карведилол	Проникает	Противопоказано
Лабеталол**	Проникает	Противопоказано
Метопролол	Проникает, при дозе 100 мг — 0,43 мг/мл/1,56 мг/мл/? ¹ , М/П ² =3,7, при дозе 200 мг — 0,56 мг/мл/1,69 мг/мл/? ¹ , М/П ² =3,0	Нет данных
Надолол	Проникает, при дозе 80 мг — 77 нг/мл/357 нг/мл/? ¹ , М/П ² =4,6	Противопоказано
Небиволол	Нет данных	Нет данных

Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Оксспренолол**	Проникает, концентрация в молоке составляет 30% от уровня в плазме крови матери или при дозе 160 мг — 128 нг/мл, М/П ² =0,29	Нет данных
Пиндолол	Проникает	С осторожностью
Пропранолол	Проникает, при дозе 40 мг — 60 нг/мл/10 нг/мл/? ¹ , М/П ² =0,16, при дозе 80 мг — 75 нг/мл/60 нг/мл/? ¹ , М/П ² =0,8, при дозе 160 мг — 210 нг/мл/160 нг/мл/? ¹ , М/П ² =0,76	Возможно с осторожностью
Соталол	Проникает	Противопоказано
Тимолол	Проникает, при дозе 15 мг концентрация в молоке 15,9 нг/мл, М/П ² =0,8	Противопоказано
Целипролол	Нет данных	Противопоказано
Эсмолол	Нет данных	С осторожностью
Антагонисты кальция		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	Нет данных	Противопоказано
Исрадипин	Нет данных	Противопоказано
Лацидипин	Нет данных	С осторожностью
Никардипин	Нет данных	Противопоказано
Нимодипин	Проникает	Противопоказано
Нисолдипин**	Нет данных	Противопоказано
Нитрендипин	Нет данных	Противопоказано
Нифедипин	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Фелодипин	Проникает	Противопоказано
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Проникает в значительном количестве	Противопоказано
Флунаризин	Проникает	Противопоказано
Циннаризин	Нет данных	Противопоказано
Неклассифицированные неселективные блокаторы кальциевых каналов		
Бепридил**	Концентрация в молоке составляет 1/3 от концентрации в плазме крови матери	Нет данных
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α₂-адренорецепторов		
Гуанфацин	Проникает	Противопоказано
Клонидин	Проникает, вызывает побочные эффекты у грудного ребенка, при дозе 0,15 мг — 1 нг/мл/1,5 нг/мл/? ¹ , М/П ² =1,5	Противопоказано

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Метилдопа	Проникает в небольшом количестве, усиливает лактацию, при дозе 500 мг — 4,3 мг/мл/1,14 мг/мл/0,09 мг/мл ¹ , М/П ² =0,26	Возможно
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	Проникает	Противопоказано
Рилменидин	Нет данных	Противопоказано
Ингибиторы АПФ		
Вызывают побочные эффекты у грудного ребенка		
Беназеприл	Проникает, грудной ребенок получает 0,1% дозы матери (в мг/кг)	Противопоказано
Каптоприл	Проникает, концентрация в молоке составляет 1% от концентрации в плазме крови матери, при дозе 300 мг/сут — 713 нг/мл/4,7 нг/мл/? ¹ , М/П ² =0,01	Противопоказано
Лизиноприл	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Моэксиприл	Нет данных	Противопоказано
Периндоприл	Нет данных	Противопоказано
Рамиприл	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Спирарприл	Нет данных	Противопоказано
Трандолаприл	Проникает	Противопоказано
Фозиноприл	Проникает при дозе 20 мг/сут	Противопоказано
Цилазаприл	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Эналаприл	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Валсартан	Проникают	Противопоказано
Ирбесартан	Проникают	Противопоказано
Кандесартан	Проникают	Противопоказано
Лозартан	Проникают	Противопоказано
Телмисартан	Проникают	Противопоказано
Эпросартан	Проникают	Противопоказано
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Нет данных	Противопоказано
Изосорбида моонитрат	Нет данных	Противопоказано
Нитроглицерин	Нет данных	С осторожностью
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	Нет данных	Возможно
Диазоксид**	Нет данных	Возможно
Магния сульфат	Вызывает мышечную слабость, вялость, угнетение дыхания, диарею у грудного ребенка	Противопоказано
Молсидомин	Нет данных	Нет данных
Нитропруссид натрия	Проникает в небольшом количестве	Противопоказано

Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Диуретики		
Осмотические		
Калия ацетат	Нет данных	Нет данных
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Нет данных	Нет данных
Петлевые		
Буметанид	Проникают, подавляют лактацию	Противопоказано
Фуросемид	Проникают, подавляют лактацию	Противопоказано
Этакриновая кислота	Проникают, подавляют лактацию	Противопоказано
Тиазидные		
Гидрохлоротиазид	Проникает, при дозе 50 мг — 280 нг/мл/120 нг/мл/1 нг/мл ¹ , М/П ² =0,43, подавляет лактацию	Противопоказано
Тиазидоподобные		
Индапамид	Нет данных	Возможно
Клопамид	Проникают, подавляют лактацию	Противопоказано
Ксипамид**	Проникают, подавляют лактацию	Противопоказано
Хлорталидон	Проникает, при дозе 50 мг — 6,48 мг/мл/0,36 мг/мл/? ¹ , М/П ² =0,03—0,05	Противопоказано
Калийсберегающие		
Амилорид**	Проникает	С осторожностью
Спинолактон	Активный метаболит канренон* проникает в молоко, при дозе 100 мг — 144 нг/мл/104 нг/мл/? ¹ , М/П ² =0,72, вызывает мастопатию	Противопоказано
Триамтерен	Проникает	Возможно
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Нет данных	Нет данных
Дигоксин	Проникает в концентрации, равной 59—75% от уровня в плазме крови матери, но не определяется в плазме крови грудного ребенка	Возможно
Коргликон	Нет данных	Нет данных
Ланатозид Ц	Нет данных	Нет данных
Строфантин К	Нет данных	Нет данных
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Нет данных
Статины		
Аторвастатин	Проникают, могут вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Ловастатин	Проникают, могут вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Правастатин	Проникают, могут вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Симвастатин	Проникают, могут вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Флувастатин	Проникает в концентрации, в 2 раза превышающей уровень в плазме крови матери, может вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Фибраты		
Безафибрат	Нет данных	Противопоказано
Гемфиброзил	Онкогенный эффект в опытах на животных	Противопоказано
Клофибрат**	Проникает, может вызывать тяжелые побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Фенофибрат	Нет данных	Противопоказано
Ципрофибрат	Нет данных	Противопоказано
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	Противопоказано
Никотиновая кислота	Проникает, усиливает лактацию, но может вызывать побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Антиоксиданты		
Пробукол	Проникает, вызывает серьезные побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин**	Нарушает всасывание витаминов и питательных веществ в организме матери	Возможно
Колестипол**	Нет данных	Возможно
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий	Не проникает	Возможно
Далтепарин натрий	Нет данных	Нет данных
Надропарин кальций	Нет данных	Нет данных
Ревипарин натрий**	Проникает в незначительном количестве	Возможно
Тинзапарин натрий	Нет данных	Противопоказано
Фондапаринукс натрия	Нет данных	Нет данных
Эноксапарин натрий	Нет данных	Противопоказано
Антикоагулянты непрямого действия		
Аценокумарол	Могут вызывать геморрагии у грудного ребенка	Противопоказано
Варфарин	Могут вызывать геморрагии у грудного ребенка	Противопоказано

Приложение 3. Применение ЛС при кормлении грудью

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Фениндион	Могут вызывать геморрагии у грудного ребенка	Противопоказано
Этил бискумацетат	Проникает	Противопоказано
Антиагреганты		
Абциксимаб	Нет данных	Противопоказано или с осторожностью
Ацетилсалициловая кислота	Нет данных	Противопоказано
Дипиридамол	Нет данных	Противопоказано или с осторожностью
Клопидогрел	Нет данных	Нет данных
Тиклопидин	Нет данных	Противопоказано
Тирофибан	Нет данных	Нет данных
Эптифибатид	Нет данных	Нет данных
Фибринолитики		
Алтеплаза	Нет данных	Возможно
Проурокиназа	Нет данных	Возможно
Стрептодеказа	Нет данных	Возможно
Стрептокиназа	Нет данных	Возможно
Тенектеплаза*	Нет данных	Возможно
Урокиназа**	Нет данных	Возможно
Антиаритмические средства		
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	Нет данных
Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)	Нет данных	С осторожностью
Дизопирамид	Проникает в концентрации немного ниже, чем в плазме крови матери, вызывает М-холинолитические побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Лидокаин	Проникает в незначительном количестве	Противопоказано
Мексилетин	Проникает в концентрациях, сходных с таковыми в плазме крови матери, вызывает побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано
Морацизин	Проникает	Противопоказано
Прокаинамид	Проникает	Противопоказано
Пропафенон	Нет данных	Противопоказано или с осторожностью
Фенитоин	Проникает в небольших количествах	Противопоказано
Хинидин	Проникает	Противопоказано
Энкаинид*	Проникает	Нет данных
Этализин	Нет данных	Нет данных

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Проникновение в материнское молоко, влияние на грудного ребенка	Применение при кормлении грудью
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
<i>См. β-адреноблокаторы</i>	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Проникает 25% дозы, снижает выживаемость потомства в опытах на животных, вызывает гипотиреозидизм или зоб у грудного ребенка	Противопоказано
Бретилия тозилат	Нет данных	Противопоказано
Нибентан	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства IV класса (антагонисты кальция, кроме производных дигидропиридина)		
<i>См. блокаторы кальцевых каналов I и III типов</i>	Нет данных	Нет данных
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Нет данных
Адреномиметики		
α- и β-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Нет данных
Фенилэфрин	Нет данных	Нет данных
Эпинефрин	Подавляет лактацию	Нет данных
β-адреномиметики		
Изопреналин	Не проникает	Возможно
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	Противопоказано
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Нет данных	Нет данных
M-холиноблокаторы		
Атропин	Вызывает M-холинолитические побочные эффекты у грудного ребенка	Противопоказано

¹ Концентрация в плазме крови матери/концентрация в материнском молоке/концентрация в плазме крови плода.

² Соотношение «молоко/плазма крови матери».

Приложение 4. Применение ЛС при нарушении функции почек

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид Гексаметония бензосульфонат	Не изучено	При почечной недостаточности противопоказаны
Симпатолитики		
Гуанетидин	Повышается риск побочных эффектов (артериальной гипотензии), снижается почечный кровоток	При почечной недостаточности противопоказаны
Резерпин	Повышается риск побочных эффектов (артериальной гипотензии), снижается почечный кровоток	При почечной недостаточности противопоказаны
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Объем распределения и общий клиренс увеличиваются в результате уменьшения связывания с белками, кумуляции не происходит в связи с интенсивной биотрансформацией в печени	Коррекции режима дозирования не требуется
Доксазозин	Не влияет	Коррекции режима дозирования не требуется
Празозин	$T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение дозы: начальная доза 0,5 г/сут, повышать с осторожностью
Тамсулозин	Нет данных	Нет данных
Теразозин	Не влияет или увеличивается длительность действия	Коррекции режима дозирования, как правило, не требуется
Фентоламин	Нет данных	С осторожностью
β-адреноблокаторы		
Атенолол	Элиминация замедляется, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	Дозы при КК >35 мл/мин — 100 мг/сут, 15—35 мл/мин — 50 мг/сут, <15 мл/мин — 25 мг/сут
Ацебутолол**	Элиминация замедляется, накапливается активный метаболит; препарат снижает почечный кровоток	При КК<50 мл/мин назначается 50% дозы, <25 мл/мин — 25% дозы

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Бетаксолол	Элиминация замедляется, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	При почечной недостаточности (КК < 20 мл/мин) начальная доза составляет 5 мг/сут
Бисопролол	Происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	При КК < 20 мл/мин доза не должна превышать 10 мг/сут
Карведилол	Нет данных	Нет данных
Лабеталол**	Нет данных	Нет данных
Метопролол	Не влияет (накапливаются неактивные метаболиты)	Коррекции режима дозирования не требуется
Надолол	$T_{1/2}$ увеличивается с 10—24 ч до 16—27 ч, а в тяжелых случаях — до 144 ч, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	Требуется увеличение интервала между приемами при КК 31—50 мл/мин — до 36 ч, 10—30 мл/мин — до 48 ч, 10 мл/мин — до 60 ч
Небиволол	Нет данных	Нет данных
Оксспренолол**	Нет данных	Нет данных
Пиндолол	Экскреция с мочой снижается с 35—50% до 15%, $T_{1/2}$ увеличивается незначительно, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	Требуется снижение дозы
Пропранолол	Нет данных	Нет данных
Соталол	Элиминация замедляется, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	Требуется снижение дозы (при КК 10—20 мл/мин назначается 50% дозы, при КК < 10 мл/мин — 25%)
Тимолол*	$T_{1/2}$ при умеренной почечной недостаточности не меняется	Нет данных
Целипролол*	Элиминация замедляется, повышается концентрация в плазме крови; препарат снижает почечный кровоток	При КК < 30 мл/мин требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Эсмолол	При почечной недостаточности концентрация в плазме крови повышается, $T_{1/2}$ возрастает в 10 раз	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Антагонисты кальция		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	Возможно уменьшение клиренса и умеренное увеличение $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	Не влияет	Коррекции режима дозирования не требуется
Исрадипин	Возможно снижение клиренса и умеренное увеличение $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы (начальная доза не должна превышать 2,5 мг/сут)
Лацидипин	Нет данных	Нет данных
Никардипин	Возможно снижение клиренса и умеренное увеличение $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы
Нимодипин	Элиминация замедляется	При почечной недостаточности (КК <20 мин) противопоказан
Нисолдипин*	Нет данных	Нет данных
Нитрендипин	Не влияет	Коррекции режима дозирования не требуется
Нифедипин	Не влияет или возможно снижение клиренса без существенного увеличения $T_{1/2}$	Нет данных
Фелодипин	Не влияет (накапливаются неактивные метаболиты)	Коррекции режима дозирования не требуется
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Не влияет или возможно снижение почечного клиренса без существенного увеличения $T_{1/2}$	Рекомендуются меньшие дозы
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α_2-адренорецепторов		
Гуанфацин	Экскреция с мочой уменьшается	Требуется снижение дозы
Клонидин	Экскреция с мочой уменьшается, возрастает риск токсического действия, $T_{1/2}$ увеличивается с 12—14 ч до 41 ч	Требуется снижение дозы
Метилдопа	Экскреция с мочой уменьшается с 90 до 50%, $T_{1/2}$ в I фазу увеличивается с 2 ч до 3,5 ч, усиливаются гипотензивный и седативный эффекты	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказана

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	$C_{\max}$ повышается, $T_{1/2}$ увеличивается	Разовая доза не должна превышать 0,2 мг, суточная — 0,4 мг; при КК <30 мл/мин противопоказан
Рилменидин	При КК 15 мл/мин $T_{1/2}$ увеличивается с 8 ч до 35 ч	При КК <15 мл/мин противопоказан
Ингибиторы АПФ		
Беназеприл	Плазменный клиренс уменьшается, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	При КК <30 мл/мин начальная доза должна быть вдвое меньше (5 мг/сут)
Каптоприл	$T_{1/2}$ возрастает с 3 ч до 3,5—32 ч, происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Начальная доза не должна превышать 12,5—25 мг/сут, максимальная доза — 75—100 мг/сут (при КК 41—80 мл/мин — 300 мг/сут, 21—40 мл/мин — 150 мг/сут, 11—21 мл/мин — 150—75 мг/сут, <10 мл/мин — 37,5 мг/сут)
Лизиноприл	Происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Требуется снижение дозы вдвое, при КК <10 мл/мин — на 75%, начальная доза при КК 30 мл/мин — 10 мг/сут, 10—30 мл/мин — 5 мг/сут, <10 мл/мин — 2,5 мг/сут
Моэксиприл	$T_{1/2}$ увеличивается, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	При КК <40 мл/мин начальная доза не должна превышать 3,75 мг/сут, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Периндоприл	Повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Начальная доза не должна превышать 2 мг/сут, она назначается при КК 30—60 мл/мин ежедневно, <15—30 мл/мин — через день, 15 мл/мин — в день проведения гемодиализа

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Рамиприл	Экскреция с мочой замедляется, происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Начальная доза при КК <40 мл/мин должна быть вдвое меньше (1,25 мг/сут); при КК 10—30 мл/мин назначается 1,25—5 мг/сут, <10 мл/мин — 1,25 — 2,5 мг/сут
Спиреприл	Повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	При КК <20 мл/мин назначается 3 мг/сут, при тяжелой почечной недостаточности и гемодиализе противопоказан
Трандолаприл	При КК < 30 мл/мин концентрация в плазме крови значительно увеличивается, повышается риск гиперкалиемии	При КК < 30 мл/мин требуется снижение дозы до 0,5 мг/сут
Фозиноприл	Не влияет	Коррекции режима дозирования не требуется, но при сочетании почечной и печеночной недостаточности противопоказан
Хинаприл	Происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Требуется снижение дозы: начальная доза 60 мл/ при КК 30—мин — 5 мг/сут, 10—30 мл/мин — 2,5 мг/сут, максимальная доза — 20 мг/сут, при тяжелой почечной недостаточности (КК <10 мл/мин) противопоказан
Цилазаприл	Повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Начальная доза не должна превышать 0,5 мг/сут; при КК <40 мл/мин начальная доза 0,5 мг/сут, максимальная — 2,5 мг/сут, при КК <10—40 мл/мин начальная доза — 0,25—0,5 мг/сут, максимальная — 2,5 мг/сут, при КК <10 мл/мин доза составляет 0,25—0,5 мг 1—2 р/нед

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Эналаприл	Выведение препарата замедляется пропорционально КК, при КК < 10 мл/мин происходит кумуляция, повышается концентрация в плазме крови и риск гиперкалиемии	Начальная доза не должна превышать 2,5—5 мг/сут; при КК 30—80 мл/мин доза составляет 5—10 мг/сут, 10—30 мл/мин — 2,5—5 мг/сут, < 10 мл/мин — 1,25—2,5 мг/сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Валсартан	Нет данных	Начальная доза должна быть снижена вдвое (до 40 мг/сут), при КК < 10 мл/мин противопоказан
Ирбесартан	Нет данных	Нет данных
Кандесартан	AUC и $T_{1/2}$ возрастают на 40%	При КК < 30 мл/мин начальная доза должна быть снижена вдвое (до 4 мг/сут), при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Лозартан	AUC увеличивается на 50%, плазменный клиренс уменьшается, возможна кумуляция	Начальная доза должна быть снижена вдвое (до 25 мг/сут)
Телмисартан	Нет данных	При тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Эпросартан	Экскреция с мочой снижается с 10 до 0,28%, почечный клиренс — с $39,16 \pm 27,07$ мл/мин до $2,16 \pm 0,57$ мл/мин, $C_{\max}$ возрастает с 590 ± 318 нг/мл до 808 ± 202 нг/мл, AUC — с 2961 ± 01558 нг×ч/мл до 4597 ± 1423 нг×ч/мл, связь с белками уменьшается в 2 раза	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Нет данных	С осторожностью
Изосорбида моонитрат	Нет данных	С осторожностью
Нитроглицерин	Нет данных	С осторожностью
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	$T_{1/2}$ увеличивается с 2,2—2,3 ч до 16 ч, происходит кумуляция, усиливается гипотензивный эффект	Требуется снижение разовых доз и увеличение интервалов между приемами, при прогрессирующей почечной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Диазоксид**	Связь с белками уменьшается, $T_{1/2}$ удлиняется (при анурии с 20—36 ч до 20—53 ч), усиливается гипотензивный эффект	Требуется снижение дозы
Магния сульфат	Элиминация замедляется	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови >2 мг%) противопоказан
Молсидомин	Не влияет	Коррекции режима дозирования не требуется
Нитропруссид натрия	Снижается экскреция метаболитов (тиоцианатов), удлиняется в 2—3 раза их $T_{1/2}$	Противопоказан
Диуретики		
Осмотические		
Калия ацетат	Нет данных	Противопоказан
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Нет данных	При острой почечной недостаточности противопоказан
Петлевые		
Буметанид	При асците на фоне нефротического синдрома всасывание замедляется, снижается эффективность, при почечной недостаточности замедляется экскреция с мочой, $T_{1/2}$ удлиняется, появляются токсические эффекты	При асците на фоне нефротического синдрома требуется увеличение дозы в 2—3 раза, при анурии противопоказан
Фуросемид	При асците на фоне нефротического синдрома всасывание замедляется, у больных с хронической почечной недостаточностью биодоступность уменьшается с 60—70% до 43—46%, экскреция с мочой и плазменный клиренс снижаются, $T_{1/2}$ увеличивается с 0,5—1 ч до 11—20 ч, диуретический эффект ослабляется, развивается токсическое действие, повышается риск ототоксичности	При КК < 20 мл/мин требуется увеличение доз и интервалов между введениями, при асците на фоне нефротического синдрома необходимо увеличение дозы в 3 раза, при анурии противопоказан
Этакриновая кислота	Замедляется экскреция с мочой, ослабляется диуретическое действие, появляются токсические эффекты, повышается риск ототоксичности	Требуется увеличение разовых доз и интервалов между приемами, при нефротическом синдроме необходимо повышение дозы в 2—3 раза, при анурии противопоказана

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Тиазидные		
Гидрохлоротиазид	Происходит кумуляция, $T_{1/2}$ удлиняется, при КК < 30 мл/мин препарат неэффективен, может приводить к азотемии	Противопоказан
Тиазидоподобные		
Индапамид	Ослабевает диуретическое действие, усиливается азотемия, при тяжелой почечной недостаточности происходит кумуляция	При тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Клопамид	Элиминация замедляется	При почечной недостаточности противопоказан
Хлорталидон	$T_{1/2}$ увеличивается	При острой почечной недостаточности противопоказан
Калийсберегающие		
Амилорид**	Происходит кумуляция, повышается риск гиперкалиемии и гипонатриемии	При КК <30 мл/мин противопоказан
Спинолактон	$T_{1/2}$ увеличивается, повышается риск гиперкалиемии	Противопоказан
Триамтерен	$T_{1/2}$ увеличивается с 3 ч до 10 ч, повышается риск гиперкалиемии, при тяжелой почечной недостаточности препарат неэффективен	Противопоказан
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Экскреция с мочой снижается до 3%, но $T_{1/2}$ не изменяется	При тяжелой почечной недостаточности максимальная доза 100 мкг/сут
Дигоксин	Уменьшается объем распределения и экскреция	Требуется снижение дозы: при КК 50—79 мл/мин назначается 0,25 мг/сут, 26—49 мл/мин — 0,1875 мг/сут, 10—25 мл/мин — 0,125 мг/сут или при КК 50 мл/мин доза снижается до 75%, 20—50 мл/мин — до 50%, 5—10 мл/мин — до 25—30% обычной дозы
Коргликон	Нет данных	Нет данных

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Лантозид Ц	Нет данных	Требуется снижение дозы при КК 50—80 мл/мин — до 50%, <10 мл/мин — до 25% обычной дозы
Оубаин* (строфантин G)	Нет данных	Требуется снижение дозы
Строфантин К	Кумуляция происходит только при сочетании почечной и печеночной недостаточности	Требуется снижение дозы
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Нет данных
Статины		
Аторвастатин	Не влияет	Нет данных
Ловастатин	При почечной недостаточности концентрация возрастает в 2 раза	При КК < 30 мл/мин доза не должна превышать 20 мг/сут
Правастатин	Концентрация в плазме крови значительно возрастает	Требуются минимальные начальные дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Симвастатин	Существенно не влияет (при КК ≥30 мл/мин фармакокинетика не меняется)	Начальная доза не должна превышать 5 мг/сут, максимальная — 10 мг/сут
Флувастатин	Не влияет	При тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Фибраты		
Безафибрат	Нарушения функции почек усугубляются	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Гемфиброзил	Уменьшается плазменный клиренс, происходит кумуляция	Требуется снижение дозы (начальная доза не должна превышать 900 мг/сут), при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Клофибрат**	Связывание с белками уменьшается, плазменный клиренс снижается, нарушения функции почек усугубляются	Требуется снижение дозы, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Фенофибрат	Нет данных	Доза не должна превышать 67 мг 1—2 р/день, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Ципрофибрат	$T_{1/2}$ увеличивается	Доза не должна превышать 100 мг/сут через день, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Этофибрат	Нет данных	При концентрации креатинина 16—25 г/л назначается 0,5 г/сут, >25 г/л — 0,5 г через день, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	Требуется снижение дозы: при КК 40—80 мл/мин — до 0,25 г/сут, 20—40 мл/мин — до 0,25 г через день
Никотиновая кислота	Плазменный клиренс снижается	Нет данных
Антиоксиданты		
Пробукол	Не влияет	Нет данных
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин**	Повышается риск развития гиперхлоремического ацидоза	Нет данных
Колестипол**	Повышается риск развития гиперхлоремического ацидоза	Нет данных
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий	Повышается риск кровотечений	При анурии противопоказан
Далтепарин натрий	При почечной недостаточности выведение замедляется	Нет данных
Надропарин кальций	Нет данных	Нет данных
Ревипарин натрий**	Нет данных	С осторожностью
Тинзапарин натрий	Нет данных	Требуется снижение дозы
Фондапаринукс натрия	Нет данных	Нет данных
Эноксапарин натрий	$T_{1/2}$ увеличивается с 4 ч до 6—7 ч	Коррекции дозы не требуется

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Специфические прямые антагонисты тромбина		
Аргатробан*	Нет данных	Нет данных
Гирулог (бивалирудин)*	Нет данных	Нет данных
Эфегатран*	Нет данных	Нет данных
Антикоагулянты непрямого действия		
Аценокумарол	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан
Варфарин	Не влияет	При тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Фениндион	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан
Этил бискумацетат	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан
Антиагреганты		
Ацетилсалициловая кислота	Возможна кумуляция, снижает диурез, оказывает нефротоксическое действие	При тяжелой почечной недостаточности противопоказана
Дипиридамол	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан
Клопидогрел	Нет данных	Нет данных
Тиклопидин	Почечная экскреция уменьшается	Требуется снижение дозы
Тирофибан	Нет данных	Нет данных
Эптифибатид*	Нет данных	Нет данных
Фибринолитики		
Алтеплаза	Нет данных	Нет данных
Ланотеплаза*	Нет данных	Нет данных
Проурокиназа*	Нет данных	Нет данных
Стрептокиназа	Не влияет, повышается риск кровотечений	Нет данных
Урокиназа**	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказана
Антиаритмические средства		
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)	Нет данных	При почечной недостаточности противопоказан
Дизопирамид	Нет данных	При КК < 40 мл/мин $T_{1/2}$ увеличивается с 4—10 ч до 8—18 ч, требуется снижение дозы, интервал между приемами должен составлять при КК 30—40 мл/мин — 8 ч, 15—30 мл/мин — 12 ч по 100 мг), 15 мл/мин — 24 ч (по 150 мг), не рекомендуется принимать капсулы пролонгированного действия, при анурии противопоказан
Лидокаин	Возможна кумуляция метаболитов	Требуется снижение дозы вдвое, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Мексилетин	$T_{1/2}$ удлиняется с 10—12 ч до 13,4 ч (при КК 11—40 мл/мин) и 15,7 ч (при КК < 10 мл/мин)	Начальная доза не должна превышать 600 мг/сут
Морацизин	Уменьшается экскреция с мочой, $T_{1/2}$ удлиняется	Требуется снижение дозы до 600 мг/сут или ниже (при КК ≤ 10 мл/мин требуется снижение дозы на 50—75%), при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Прокаионамид	$T_{1/2}$ увеличивается с 2,5—4,5 ч до 11—20 ч, возможна кумуляция, накапливается активный метаболит	Требуется снижение дозы, увеличение интервалов между приемами при КК > 50 мл/мин — 4 ч, < 10—50 мл/мин — 6—12 ч, < 10 мл/мин — 12—24 ч, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Пропафенон	Нет данных	При КК < 10 мл/мин начальная доза должна быть снижена на 50%, при анурии противопоказан
Фенитоин	Нет данных	Нет данных
Флекаинид*	Элиминация замедляется, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется увеличение интервалов между приемами до 4 дней и снижение дозы: при КК 35 мл/мин начальная доза не должна превышать 100 мг/сут
Хинидин	Возможна кумуляция	Требуется снижение дозы
Энкаинид*	Нет данных	При КК < 20 мл/мин начальная доза должна составлять ≤ 25 мг/сут, при анурии противопоказан
Этализин	Нет данных	Противопоказан
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
См. β-адреноблокаторы	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Не влияет	Нет данных
Бретилия тозилат	Экскреция с мочой замедляется, $T_{1/2}$ возрастает в 2—2,5 раза (с 7—9 ч до 16 ч)	Требуется снижение дозы, скорость введения не должна превышать при КК 40—90 мл/мин — 10—40 мг/ч, 10—40 мл/мин — 2—10 мг/ч, 1—10 мл/мин — 0,6—2 мг/ч, при тяжелой почечной недостаточности противопоказан
Нибентан	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства IV класса (антагонисты кальция, кроме производных дигидропиридина)		
См. блокаторы кальциевых каналов I и III типов	Нет данных	Нет данных
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции почек на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции почек
Адреномиметики		
α- и β-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Нет данных
Эпинефрин	Нет данных	Нет данных
β-адреномиметики		
Изопrenalин	Нет данных	Нет данных
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	Нет данных
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Нет данных	Нет данных
М-холиноблокаторы		
Атропин	$T_{1/2}$ увеличивается	Нет данных

Приложение 5. Применение ЛС при нарушении функции печени

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид	Нет данных	Противопоказан или по строгим показаниям
Гексаметония бензосульфонат	Нет данных	Противопоказан
Симпатолитики		
Гуанетидин	Замедляется биотрансформация и происходит кумуляция	Требуется снижение дозы
Резерпин	Нет данных	Нет данных
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Нет данных	Нет данных
Доксазозин	Нет данных	Противопоказан или с осторожностью, т. к. выводится на 70—90% печенью
Празозин	Нет данных	Начальная доза 0,5 г/сут, повышать с осторожностью
Тамсулозин	Нет данных	С осторожностью, т. к. выводится преимущественно печенью
Теразозин	$T_{1/2}$ увеличивается, повышается риск побочных эффектов	Может потребоваться снижение дозы
Фентоламин	Нет данных	Нет данных
β-адреноблокаторы		
Атенолол	Не влияет	Нет данных
Ацебутолол**	Происходит кумуляция препарата и его активного метаболита	Нет данных
Бетаксолол	Не влияет	Нет данных
Бисопролол	Происходит кумуляция	Доза не должна превышать 10 мг/сут
Карведилол	Биодоступность возрастает с 25 до 80%	Противопоказан
Лабеталол**	Элиминация замедляется	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Метипранолол*	Нет данных	Нет данных
Метопролол	Повышается биодоступность, снижается плазменный клиренс, происходит кумуляция	Не рекомендуется, требуется снижение пероральной дозы
Надолол	Существенно не влияет	Нет данных
Небиволол	Нет данных	Нет данных
Оксспренолол**	Нет данных	Противопоказан
Пропранолол	Нет данных	Противопоказан
Соталол	Существенно не влияет	Нет данных
Талинолол	Существенно не влияет	Нет данных
Тимолол*	Нет данных	Нет данных
Целипролол*	Нет данных	Нет данных
Эсмолол	Не влияет	Нет данных
Антагонисты кальция		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	Биодоступность повышается, $T_{1/2}$ увеличивается с 2,8—12 ч до 16 ч, объем распределения возрастает с 1,8—6,8 л/кг до 12,1 л/кг	Требуется снижение дозы (при циррозе печени назначается 1/5 обычной дозы)
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	Элиминация замедляется, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение дозы
Исрадипин	Биодоступность повышается	Требуется снижение дозы (начальная доза не должна превышать 2,5 мг/сут)
Лацидипин	Антигипертензивное действие усиливается	Может потребоваться снижение дозы
Манидипин*	Нет данных	Нет данных
Никардипин	Биодоступность повышается, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение дозы
Нилвадипин*	Нет данных	Нет данных
Нимодипин	Нет данных	При печеночной недостаточности противопоказан
Нисолдипин*	Нет данных	Нет данных
Нитрендипин	Нет данных	Требуется снижение дозы
Нифедипин	Биодоступность повышается, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение дозы
Фелодипин	Нет данных	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Биодоступность, концентрация в плазме крови и $T_{1/2}$ увеличиваются	При печеночной недостаточности противопоказан
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α_2-адренорецепторов		
Гуанфацин	Происходит кумуляция, продолжительность действия увеличивается, гипотензивный эффект усиливается	Нет данных
Клонидин	Биодоступность повышается, биотрансформация уменьшается	Нет данных
Метилдопа	Биотрансформация уменьшается, оказывает гепатотоксическое действие	Требуется снижение дозы; при остром гепатите, активном циррозе и печеночной недостаточности противопоказана
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	Нет данных	При тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Рилменидин	$T_{1/2}$ увеличивается с 8 ч до 13 ч	Нет данных
Ингибиторы АПФ		
Беназеприл	Уменьшается превращение в активную форму	Нет данных
Каптоприл	Уменьшается биотрансформация	При печеночной недостаточности противопоказан
Лизиноприл	Не влияет	Нет данных
Моэксиприл	При нерезко выраженном циррозе печени $C_{\max}$ моэксиприла повышается на 50%, а моэксиприлата — снижается на 50% при увеличении AUC на 30%	Начальная доза не должна превышать 3,75 мг/сут, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Периндоприл	Уменьшается превращение в активную форму	Нет данных
Рамиприл	Уменьшается превращение в активную форму и биотрансформация активного вещества	Требуется снижение дозы
Спироприл	Уменьшается превращение в активную форму	Нет данных
Трандолаприл	Уменьшается превращение в активную форму и биотрансформация активного вещества	Начальная доза должна быть вдвое меньше (0,5 мг/сут)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Фозиноприл	Уменьшается превращение в активную форму	Нет данных
Хинаприл	Уменьшается превращение в активную форму	При печеночной недостаточности противопоказан
Церонаприл*	Нет данных	Нет данных
Цилазаприл	Уменьшается превращение в активную форму, замедляется элиминация	Начальная доза не должна превышать 0,5 мг/сут
Эналаприл	Уменьшается превращение в активную форму	Нет данных
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Валсартан	AUC увеличивается в 2 раза, особенно у больных с холестазом (билиарный цирроз, обтурационная желтуха)	Требуется снижение дозы вдвое, при тяжелой печеночной недостаточности на фоне холестаза противопоказан
Ирбесартан	Нет данных	Нет данных
Кандесартан	Нет данных	Начальная доза должна быть снижена вдвое (до 4 мг/сут), при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Лозартан	Биодоступность повышается в 2 раза, плазменный клиренс уменьшается на 50%, концентрация в плазме крови значительно увеличивается, особенно при циррозе печени	Требуется снижение дозы
Телмисартан	Биодоступность повышается с 50 до 100%, концентрация в плазме крови увеличивается	Максимальная доза 40 мг/сут, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Эпросартан	Не влияет	Нет данных
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Повышается риск метгемоглобинемии	Нет данных
Изосорбида моонитрат	Повышается риск метгемоглобинемии, возможно замедление биотрансформации	Нет данных
Нитроглицерин	Повышается риск метгемоглобинемии	Нет данных
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	$T_{1/2}$ увеличивается, происходит кумуляция	Требуется увеличение интервала между приемами

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Диазоксид**	$T_{1/2}$ увеличивается	При тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Магния сульфат	Нет данных	При печеночной коме противопоказан
Молсидомин	Элиминация замедляется, концентрация в плазме крови повышается	Нет данных
Нитропруссид натрия	Возможна интоксикация образующимися в эритроцитах цианидами	Противопоказан
Пентоксифиллин	Биодоступность повышается, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение дозы
Диуретики		
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Нет данных	Противопоказан
Петлевые		
Фуросемид	$T_{1/2}$ увеличивается с 0,5—1 ч до 11—20 ч, гидроионные нарушения способствуют развитию печеночной комы, при алкогольном циррозе повышается риск гипомagneмии, при циррозе печени с асцитом эффект снижается	При циррозе печени с асцитом требуется повышение дозы и частоты введения
Этакриновая кислота	Гидроионные нарушения способствуют развитию печеночной комы, при алкогольном циррозе повышается риск гипомagneмии, при циррозе печени с асцитом эффект снижается	При печеночной недостаточности противопоказана, при циррозе печени с асцитом требуется повышение дозы и частоты введения
Тиазидные		
Гидрохлоротиазид	Не влияет, но дегидратация и электролитные нарушения способствуют развитию печеночной комы, при алкогольном циррозе повышается риск гипомagneмии	Нет данных
Тиазидоподобные		
Индапамид	Дегидратация способствует развитию печеночной комы	При печеночной недостаточности противопоказан
Клопамид	Не влияет, но дегидратация и электролитные нарушения способствуют развитию печеночной комы	При печеночной недостаточности противопоказан
Хлорталидон	Не влияет, но дегидратация и электролитные нарушения способствуют развитию печеночной комы	При печеночной недостаточности противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Калийсберегающие		
Амилорид**	Не влияет, но чувствительность к нарушениям гидроионного обмена повышается	Нет данных
Спиринолактон	Происходит кумуляция, чувствительность к нарушениям гидроионного обмена повышается	Нет данных
Триамтерен	$T_{1/2}$ увеличивается, чувствительность к нарушениям гидроионного обмена повышается	При тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Биотрансформация уменьшается, происходит кумуляция	Противопоказан
Дигоксин	Биотрансформация замедляется	Может потребоваться снижение дозы
Коргликон	Не влияет	Нет данных
Ланатозид Ц	Не влияет	Нет данных
Оубаин* (строфантин G)	Не влияет	Нет данных
Строфантин К	Не влияет	Нет данных
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Нет данных
Статины		
Аторвастатин	При циррозе печени $C_{\max}$ повышается в 16 раз, AUC — в 11 раз	Противопоказан
Ловастатин	Нет данных	Противопоказан
Правастатин	Нет данных	Противопоказан
Симвастатин	Нет данных	Противопоказан
Флувастатин	Происходит кумуляция	Противопоказан
Фибраты		
Безафибрат	Нет данных	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан
Гемфиброзил	Биотрансформация уменьшается, происходит кумуляция	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан
Клофибрат**	Связывание с белками уменьшается, но $T_{1/2}$ не изменяется	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан
Фенофибрат	Нет данных	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Ципрофibrate	Нет данных	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	Нет данных
Никотиновая кислота	Нет данных	Противопоказана
Антиоксиданты		
Пробукол	Происходит кумуляция, концентрация в плазме крови повышается	Противопоказан
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин**	При билиарном циррозе усугубляет нарушения всасывания	Нет данных
Колестипол**	Нет данных	Нет данных
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий Далтепарин натрий Надропарин кальций Ревипарин натрий** Тинзапарин натрий Фондапаринукс натрия Эноксапарин натрий	$T_{1/2}$ увеличивается	Требуется снижение доз; при циррозе печени, сопровождающемся варикозным расширением вен пищевода, тяжелой печеночной недостаточности противопоказаны
Специфические прямые антагонисты тромбина		
Аргатробан*	Нет данных	Нет данных
Гирулог (бивалирудин)*	Нет данных	Нет данных
Эфегатран*	Нет данных	Нет данных
Антикоагулянты непрямого действия		
Аценокумарол	Биотрансформация уменьшается	Противопоказан
Варфарин	Биотрансформация уменьшается	Требуется снижение дозы, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Фениндион	Биотрансформация уменьшается	Противопоказан
Этил бискумацетат	Биотрансформация уменьшается	Противопоказан
Антиагреганты		
Абциксимаб	Нет данных	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	Оказывает гепатотоксическое действие	При печеночной недостаточности противопоказана
Дипиридамол	Может кумулировать	Требуется снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Клопидогрел	Повышается риск развития геморрагического синдрома	Нет данных
Тиклопидин	Оказывает гепатотоксическое действие	При печеночной недостаточности противопоказан
Тирофибан	Нет данных	Нет данных
Эптифибатид*	Нет данных	Нет данных
Фибринолитики		
Алтеплаза	Нет данных	Противопоказана
Проурокиназа*	$T_{1/2}$ увеличивается	Нет данных
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена*	Плазменный клиренс уменьшается	Нет данных
Стрептодеказа	Нет данных	Противопоказана
Стрептокиназа	Плазменный клиренс уменьшается, повышается риск кровотечений	Нет данных
Тенектеплаза*	Нет данных	Нет данных
Урокиназа**	$T_{1/2}$ увеличивается	При печеночной недостаточности противопоказан
Антиаритмические средства		
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	Нет данных
Аллапинин (лаптаконитина гидробромид)	Нет данных	При печеночной недостаточности противопоказан
Дизопирамид	Происходит кумуляция, $T_{1/2}$ увеличивается	Может потребоваться снижение дозы, при печеночной недостаточности противопоказан
Лидокаин	Биотрансформация в печени уменьшается с 50 до 10%, элиминация замедляется, возможна кумуляция	Требуется снижение дозы на 40—50%, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Мексилетин	$T_{1/2}$ увеличивается с 8—14 ч до 25 ч	Требуется снижение дозы (начальная доза не должна превышать 600 мг/сут), при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Морацизин	Плазменный клиренс уменьшается, $T_{1/2}$ увеличивается	Требуется уменьшение дозы до 600 мг/сут и ниже, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Прокаинамид	Биодоступность повышается, возможна кумуляция, повышается риск токсических эффектов	Требуется снижение дозы, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Пропафенон	Биодоступность и $T_{1/2}$ увеличиваются, элиминация замедляется	Требуется снижение дозы вдвое, при печеночной недостаточности противопоказан
Фенитоин	Нет данных	Требуется снижение дозы вдвое, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Флекаинид*	Элиминация замедляется	Требуется снижение доз или увеличение интервалов между приемами (до 4 сут), при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Хинидин	Связь с белками уменьшается, объем распределения возрастает, возможна кумуляция	Требуется снижение дозы, при тяжелой печеночной недостаточности противопоказан
Энкаинид*	Биодоступность повышается с $30 \pm 7\%$ до $78 \pm 19\%$	
Этализин	Нет данных	Противопоказан
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
См. β -адреноблокаторы	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Биотрансформация уменьшается, происходит кумуляция	Может потребоваться снижение дозы
Бретилия тозилат	Нет данных	Нет данных
Нибентан	Нет данных	Нет данных
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Нет данных

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние снижения функции печени на фармакокинетику и побочные эффекты	Применение при снижении функции печени
Адреномиметики α-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Нет данных
α- и β-адреномиметики		
Эпинефрин	Нет данных	Нет данных
β-адреномиметики		
Изопrenalин	Нет данных	Нет данных
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	Нет данных
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Нет данных	Нет данных
М-холиноблокаторы		
Атропин	$T_{1/2}$ увеличивается	Нет данных

Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид	Повышен риск побочных эффектов (коллапса, ишемии миокарда, тромбозов, атонии кишечника и мочевого пузыря, повышения внутриглазного давления)	С осторожностью
Гексаметония бензосульфонат	Повышен риск побочных эффектов (коллапса, ишемии миокарда, тромбозов, атонии кишечника и мочевого пузыря, повышения внутриглазного давления)	С осторожностью
Симпатолитики		
Гуанетидин	Повышен риск побочных эффектов (гипотензии), может замедляться элиминация	Может потребоваться снижение дозы
Резерпин	Повышен риск побочных эффектов (угнетения ЦНС, гипотензии), может замедляться элиминация	Может потребоваться снижение дозы
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Всасывание ускорено, биодоступность и максимальная концентрация выше, объем распределения уменьшен	Требуется снижение дозы вдвое
Доксазозин	Фармакокинетика не меняется, но повышен риск побочных эффектов	Требуется снижение дозы
Празозин	$T_{1/2}$ увеличен, повышен риск гипотермии и побочных эффектов, связанных с гипотензией	Нет данных
Тамсулозин	Повышен риск побочных эффектов	Нет данных
Теразозин	Повышен риск гипотензии	Нет данных
Фентоламин	Повышен риск гипотермии	Нет данных
β-адреноблокаторы		
Повышен риск побочных эффектов (психических нарушений, особенно при использовании липофильных препаратов, нарушений периферического кровообращения, гипотермии)		
Атенолол	Биодоступность увеличена	Требуется снижение дозы
Ацебутолол**	Нет данных	Доза не должна превышать 800 мг/сут

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Бетаксолол	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 5 мг/сут
Бисопролол	Биодоступность увеличена	Коррекции дозы, как правило, не требуется
Карведилол	Нет данных	Нет данных
Лабеталол**	Возможен выраженный кардиодепрессивный эффект и гипотермия	Нет данных
Метопролол	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 50 мг/сут
Надолол	Нет данных	Нет данных
Небиволол	Нет данных	Нет данных
Оксспренолол**	Без особенностей	Нет данных
Пиндолол	$T_{1/2}$ удлинен, при длительном применении накапливается в организме, продолжительность действия увеличена	Требуется уменьшение дозы и кратности приема (до 1 р/сут)
Пропранолол	Нет данных	Нет данных
Соталол	Нет данных	Нет данных
Тимолол*	Нет данных	Нет данных
Целипролол*	Нет данных	Нет данных
Эсмолол	Чувствительность к препарату снижена, элиминация замедлена	Может потребоваться коррекция дозы
Активаторы (открыватели) калиевых каналов		
Миноксидил	Биодоступность увеличена, почечная экскреция уменьшена, повышен риск гипотермии, усилен гипотензивный эффект	Требуется снижение дозы
Антагонисты кальция		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	$T_{1/2}$ увеличен, максимальная концентрация повышена на 25%	Доза не должна превышать 120 мг/сут
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	$T_{1/2}$ и концентрация в плазме крови увеличены, повышен риск побочных эффектов, связанных с гипотензией	Может потребоваться снижение дозы
Бенидипин*	Нет данных	Нет данных
Исрадипин	Биодоступность повышена	Может потребоваться снижение дозы
Лацидипин	Может снижаться почечный клиренс и увеличиваться $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы

Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Никардипин	Биодоступность повышена	Начальная доза не должна превышать 60 мг/сут
Нилвадипин*	Может снижаться почечный клиренс и увеличиваться $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы
Нимодипин	$T_{1/2}$ может удлиниться, равновесная концентрация в плазме крови увеличена почти вдвое, повышен риск гипотензии	Может потребоваться снижение дозы
Нисолдипин*	Может снижаться почечный клиренс и увеличиваться $T_{1/2}$	Может потребоваться снижение дозы
Нитрендипин	Может снижаться почечный клиренс и увеличиваться $T_{1/2}$	Начальная доза должна быть наполовину меньше
Нифедипин	Биодоступность и $T_{1/2}$ увеличены, повышен риск побочных эффектов	Рекомендуются более низкие дозы, начальная доза должна быть уменьшена вдвое
Фелодипин	Повышена концентрация в плазме крови, в 76 лет клиренс составляет только 45% от клиренса в 26 лет	Начальная доза должна быть уменьшена вдвое
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Может увеличиваться $T_{1/2}$	В начале лечения рекомендуется прием 2 р/день
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α_2-адренорецепторов		
Гуанфацин	Снижена экскреция с мочой, повышена чувствительность к гипотензивному и седативному действию препарата	Может потребоваться снижение дозы
Клонидин	Возможно снижение почечной экскреции и кумуляция, повышена чувствительность к гипотензивному и седативному действию препарата	Требуется снижение дозы вдвое (до 0,0375 мг 3 р/день)
Метилдопа	Повышена чувствительность к гипотензивному и седативному действию препарата	Требуется снижение начальной дозы вдвое (до 250 мг/сут)
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	Без особенностей	Нет данных
Рилменидин	У лиц старше 70 лет $T_{1/2}$ увеличивается с 8 ч до 13 ч	Нет данных

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Ингибиторы АПФ		
В связи со снижением активности ренина чувствительность к ингибиторам АПФ может уменьшаться, однако это может быть компенсировано замедленным выведением их почками; у больных с сердечной недостаточностью гипотония может приводить к ухудшению функции почек		
Беназеприл	Нет данных	Нет данных
Каптоприл	Происходит кумуляция	Начальная доза должна быть вдвое меньше (12,5 мг/сут)
Лизиноприл	$C_{\max}$ и AUC увеличены	Требуется снижение начальной дозы до 2,5 мг/сут
Мозексиприл	$C_{\max}$ с и AUC увеличены на 30%	Нет необходимости в снижении дозы
Периндоприл	Экскреция с мочой снижена, выведение из организма периндоприлата замедлено	С осторожностью
Рамиприл	$C_{\max}$ и AUC увеличены, возможно снижение экскреции с мочой и кумуляция	Начальная доза должна составлять 1,25 мг/сут, поддерживающая — 2,5 мг/сут, максимальная — 5 мг/сут
Спираприл	Нет данных	Нет данных
Трандолаприл	Без особенностей	Нет данных
Фозиноприл	Без особенностей	Нет данных
Хинаприл	$C_{\max}$ и AUC увеличены	Начальная доза должна быть вдвое меньше и составлять 2,5 мг/сут, поддерживающая доза — 5—10 мг/сут, максимальная — 20 мг/сут
Цилазаприл	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 1,25 мг/сут
Эналаприл	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 1,25 мг/сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Вальсартан	Биодоступность повышена	Нет данных
Ирбесартан	Нет данных	Нет данных
Кандесартан	$C_{\max}$ повышена	Нет данных
Лозартан	Без особенностей	Нет данных
Телмисартан	Нет данных	Нет данных

Приложение 6. Применение АС у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Эпросартан	Нет данных	Нет данных
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Возможно снижение почечной экскреции, чувствительность к гипотензивному действию повышена	Нет данных
Изосорбида моонитрат		
Нитроглицерин		
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	T _{1/2} увеличен, чувствительность к гипотензивному действию повышена	Требуется снижение дозы
Диазоксид**	T _{1/2} увеличен	Может потребоваться снижение дозы
Магния сульфат	Нет данных	Нет данных
Молсидомин	Нет данных	Нет данных
Нитропруссид натрия	Почечная экскреция снижена, чувствительность к гипотензивному действию повышена	Нет данных
Диуретики		
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Нет данных	Нет данных
Петлевые		
Буметанид	T _{1/2} увеличен, повышен риск артериальной гипотензии, гидроионных нарушений, тромбоэмболии	Нет данных
Фуросемид	T _{1/2} увеличен, повышен риск постуральной гипотензии, коллапса, гидроионных , нарушений тромбоэмболии, ухудшения функции печени	Нет данных
Этакриновая кислота	T _{1/2} увеличен, повышен риск постуральной гипотензии, коллапса, гидроионных нарушений, тромбоэмболии	Требуется снижение дозы
Тиазидные		
Повышена чувствительность к гипотензивному действию и нарушениям гидроионного обмена, повышен риск побочных эффектов, в частности постуральной гипотонии после еды		
Гидрохлоротиазид	T _{1/2} увеличен, повышены чувствительность к нарушениям гидроионного обмена, гипотензивному действию и риск побочных эффектов, в частности постуральной гипотензии после еды	Требуется снижение начальной дозы вдвое
Тиазидоподобные		
Повышена чувствительность к гипотензивному действию и нарушениям гидроионного обмена, повышен риск побочных эффектов, в частности постуральной гипотонии после еды		

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Индапамид	Повышена чувствительность к нарушениям гидроионного обмена и гипотензивному действию	Нет данных
Хлорталидон	$T_{1/2}$ увеличен, повышена чувствительность к гипотензивному действию и нарушениям гидроионного обмена	Нет данных
Калийсберегающие		
Амилорид**	$T_{1/2}$ увеличен, повышен риск гиперкалиемии	Может потребоваться снижение дозы
Спиринолактон	Происходит кумуляция, повышен риск гиперкалиемии	Требуется снижение дозы (рекомендуются минимальные начальные дозы)
Триамтерен	Повышен риск гиперкалиемии	Требуется снижение дозы
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Элиминация замедлена, повышен риск побочных эффектов	Может потребоваться снижение дозы
Дигоксин	Абсорбция замедлена, $T_{1/2}$ увеличен, экскреция с мочой уменьшена, повышен риск побочных эффектов и синдрома отмены	Требуется снижение дозы в зависимости от КК, средняя доза составляет 0,0625—0,125 мг/сут, максимальная — 0,25 мг/сут
Коргликон	Нет данных	Нет данных
Ланатозид Ц	Нет данных	Нет данных
Оубаин* (строфантин G)	Нет данных	Нет данных
Строфантин К	Нет данных	Требуется снижение дозы
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Нет данных
Статины		
Аторвастатин	Нет данных	Нет данных
Ловастатин	Нет данных	Нет данных
Правастатин	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 5 мг/сут
Симвастатин	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 5 мг/сут
Флувастатин	Нет данных	Нет данных
Фибраты		
Безафибрат	Нет данных	Нет данных

Приложение 6. Применение ЛС у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Гемфиброзил	Снижается почечная экскреция, происходит кумуляция	Требуется снижение дозы
Фенофибрат	Нет данных	Нет данных
Ципрофибрат	$T_{1/2}$ увеличен	Нет данных
Этофибрат	Нет данных	Нет данных
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	Нет данных
Никотиновая кислота	Происходит кумуляция, что может сопровождаться артериальной гипотонией	Нет данных
Антиоксиданты		
Пробукол	Отмечается кумуляция	Нет данных
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин**	Повышен риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и неблагоприятного действия на трофические процессы	Нет данных
Колестипол**	Повышен риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и неблагоприятного действия на трофические процессы	Нет данных
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий	Нет данных	Нет данных
Далтепарин натрий	Нет данных	Нет данных
Надропарин кальций	Нет данных	Нет данных
Ревипарин натрия**	Нет данных	Нет данных
Тинзапарин натрий	Нет данных	Нет данных
Фондапаринукс натрия	Нет данных	Нет данных
Эноксапарин натрий	$T_{1/2}$ увеличивается с 4 ч до 6—7 ч	Коррекции дозы не требуется
Специфические прямые антагонисты тромбина		
Аргатробан*	Нет данных	Нет данных
Гирулог (бивалирудин)*	Нет данных	Нет данных
Эфегатран*	Нет данных	Нет данных
Антикоагулянты непрямого действия		
Аценокумарол	Нет данных	Нет данных
Варфарин	Нет данных	Начальная доза не должна превышать 5 мг/сут
Фениндион	Нет данных	В старческом возрасте требуется снижение дозы

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Этил бискумацетат	Нет данных	С осторожностью
Антиагреганты		
Абциксимаб	Нет данных	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	Нет данных	С осторожностью
Дипиридамол	Нет данных	Нет данных
Клопидогрел	Нет данных	Нет данных
Тиклопидин	Плазменный клиренс с возрастом уменьшается	Коррекции дозы не требуется
Тирофибан	Нет данных	Нет данных
Эптифибатид*	Нет данных	Нет данных
Фибринолитики		
Алтеплаза	Повышен риск кровотечений	С осторожностью
Проурокиназа*	Повышен риск кровотечений	С осторожностью
Стрептодеказа	Повышен риск кровотечений	С осторожностью
Стрептокиназа	У больных старше 75 лет повышен риск кровотечений и расслаивающей аневризмы аорты	С осторожностью
Тенектеплаза*	Повышен риск кровотечений	С осторожностью
Урокиназа**	Повышен риск кровотечений	С осторожностью
Антиаритмические средства		
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	Нет данных
Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)	Нет данных	Нет данных
Дизопирамид	Возможно снижение почечной экскреции, повышен риск антихолинергических побочных эффектов (сухость во рту, задержка мочеиспусканий)	Может потребоваться снижение дозы
Лидокаин	Возможны замедление экскреции с мочой, кумуляция, повышен риск побочных эффектов	Требуется снижение дозы
Мексилетин	Нет данных	Нет данных
Морацизин	Элиминация замедляется за счет уменьшения экскреции с мочой	Требуется снижение дозы
Прокаинамид	Возможно замедление экскреции с мочой, повышен риск артериальной гипотензии	Может потребоваться снижение дозы
Пропафенон	Нет данных	Требуется более низкие начальные дозы

Приложение 6. Применение АС у пациентов пожилого возраста

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Фенитоин	Нет данных	Нет данных
Флекаинид*	$T_{1/2}$ увеличен, возможно снижение экскреции с мочой, повышен риск аритмогенного действия	Нет данных
Хинидин	$T_{1/2}$ увеличен, происходит резкое уменьшение слюноотделения с развитием стоматологических осложнений	Требуется снижение дозы
Энкаинид*	Возможно снижение экскреции с мочой	Может потребоваться снижение дозы или увеличение интервалов между приемами
Этализин	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
См. β -адреноблокаторы	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Повышен риск нарушения функции щитовидной железы, атаксии и других нейротоксических эффектов	Требуется снижение дозы
Бретилия тозилат	Почечная экскреция снижена, повышен риск побочных эффектов	Требуется снижение дозы или увеличение интервалов между приемами
Нибентан	Нет данных	Нет данных
Антиаритмические средства IV класса (антагонисты кальция, кроме производных дигидропиридина)		
См. блокаторы кальциевых каналов I и III типов	Нет данных	Нет данных
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Нет данных
Адреномиметики		
α- и β-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Нет данных
Эпинефрин	Нет данных	Нет данных
β-адреномиметики		
Изопреналин	Ослаблен хронотропный эффект препарата и его действие на периферические сосуды	Нет данных
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	Нет данных

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Особенности фармакокинетики и побочные эффекты у больных пожилого возраста	Особенности применения и режима дозирования у больных пожилого возраста
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Нет данных	Нет данных
М-холиноблокаторы		
Атропин	$T_{1/2}$ увеличен	Нет данных

Приложение 7. Взаимодействие ЛС и пищи

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Ганглиоблокаторы		
Азаметония бромид	Нет данных	Парентерально
Гексаметония бензосульфонат	Нет данных	До еды
Симпатолитики		
Гуанетидин	Нет данных	Не имеет значения
Резерпин	Нет данных	После еды
α-адреноблокаторы		
Альфузозин	Нет данных	Не имеет значения
Доксазозин	Пища уменьшает и замедляет всасывание на 1 ч	До еды
Празозин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Тамсулозин	Нет данных	После еды
Теразозин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Феноксibenзамин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Фентоламин	Нет данных	После еды
β-адреноблокаторы		
Атенолол	Пища существенно не влияет на всасывание	До еды
Ацебутолол**	Пища мало влияет на всасывание	Не имеет значения
Бетаксолол	Пища мало влияет на всасывание	Не имеет значения
Биспролол	Пища не влияет на всасывание	До еды
Карведилол	Нет данных	Не имеет значения
Лабеталол**	Пища не влияет на всасывание	Во время еды
Метопролол	Пища повышает биодоступность на 20—40%	Не имеет значения
Надолол	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Небиволол	Нет данных	Не имеет значения
Оксспренолол**	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Пиндолол	Пища не влияет на всасывание	После еды
Проксодолол	Нет данных	После еды
Пропранолол	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Соталол	Нет данных	До еды
Талинолол	Нет данных	До еды
Тимолол*	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Целипролол*	Нет данных	Не имеет значения
Эсмолол	Нет данных	Парентерально

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Антагонисты кальция		
Грейпфрутовый сок повышает биодоступность		
Блокаторы кальциевых каналов I типа (фенилалкиламины)		
Верапамил	Нет данных	Не имеет значения
Блокаторы кальциевых каналов II типа (дигидропиридины)		
Амлодипин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Бенидипин*	Нет данных	Не имеет значения
Исрадипин	Пища замедляет всасывание	Не имеет значения
Лацидипин	Нет данных	Не имеет значения
Манидипин*	Нет данных	Не имеет значения
Никардипин	Пища снижает биодоступность	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Нимодипин	Пища существенно уменьшает всасывание	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Нисолдипин*	Нет данных	Не имеет значения
Нитрендипин	Нет данных	Не имеет значения
Нифедипин	Пища замедляет всасывание, но грейпфрутовый сок значительно повышает биодоступность	Не имеет значения, но запивать грейпфрутовым соком нельзя
Фелодипин	Пища не влияет на всасывание, но виноградный и концентрированный грейпфрутовый соки повышают биодоступность вдвое	Не имеет значения, но запивать виноградным или грейпфрутовым соком нельзя
Блокаторы кальциевых каналов III типа (бензотиазепины)		
Дилтиазем	Нет данных	Нет данных
Антигипертензивные средства центрального действия		
Стимуляторы центральных α_2-адренорецепторов		
Гуанфацин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Клонидин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Метилдопа	Нет данных	Не имеет значения
Стимуляторы имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	Пища не влияет на всасывание	Во время или после еды
Рилменидин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Ингибиторы АПФ		
Беназеприл	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Каптоприл	Пища уменьшает всасывание на 30—55%	За 1 ч до еды
Лизиноприл	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Мозексиприл	Пища снижает всасывание (после еды $C_{\max}$ и AUC уменьшаются на 70 и 40%, а после жирной пищи — на 80 и 50%)	До еды

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Периндоприл	Пища не влияет на всасывание	До еды
Рамиприл	Пища замедляет всасывание	До еды
Спираприл	Нет данных	Не имеет значения
Трандолаприл	Пища замедляет и уменьшает всасывание	Не имеет значения
Фозиноприл	Пища замедляет всасывание	Не имеет значения
Хинаприл	Пища замедляет всасывание, пищевые жиры его уменьшают	Не имеет значения
Цилазаприл	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Эналаприл	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		
Валсартан	Пища снижает AUC на 48%, хотя эффект существенно не уменьшается	До еды
Ирбесартан	Нет данных	До или после еды
Кандесартан	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Лозартан	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Телмисартан	Пища снижает AUC на 6—19%	Не имеет значения
Эпросартан	Нет данных	Не имеет значения
Нитраты		
Изосорбида динитрат	Нет данных	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Изосорбида мононитрат	Нет данных	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Нитроглицерин	Нет данных	За 1 ч до еды или через 2 ч после еды
Периферические вазодилататоры прямого действия		
Гидралазин	Пища не влияет на всасывание	После еды
Диазоксид**	Нет данных	Парентерально
Молсидомин	Всасывание замедляется на 0,5—1 ч	После еды
Нитропруссид натрия	Нет данных	Парентерально
Пентоксифиллин	Нет данных	После еды
Диуретики		
Ингибиторы карбоангидразы		
Ацетазоламид	Нет данных	Не имеет значения
Петлевые		
Буметанид	Нет данных	Во время или после еды
Фуросемид	Пища замедляет и уменьшает всасывание	Во время еды
Этакриновая кислота	Нет данных	Во время еды
Тиазидные		
Гидрохлоротиазид	Пища повышает всасывание	Не имеет значения

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Тиазидоподобные		
Индапамид	Пища замедляет всасывание	До еды
Клопамид	Нет данных	После еды
Хлорталидон	Нет данных	До еды
Калийсберегающие		
Амилорид**	После 4-часового голодания всасывание ускоряется, абсорбция увеличивается на 40—50%	До еды
Спиронолактон	Пища увеличивает всасывание	Не имеет значения
Триамтерен	Нет данных	Не имеет значения
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Нет данных	Не имеет значения
Дигоксин	Пища замедляет всасывание	Не имеет значения
Коргликон	Нет данных	Парентерально
Ланатозид Ц	Нет данных	Не имеет значения
Строфантин К	Нет данных	Парентерально
Препараты, влияющие на энергетический метаболизм		
Триметазидин	Нет данных	Не имеет значения
Статины		
Аторвастатин	Грейпфрутовый сок угнетает биотрансформацию	Не имеет значения, но нельзя запивать грейпфрутовым соком
Ловастатин	Пища повышает биодоступность на 30—50%, грейпфрутовый сок повышает концентрацию в плазме крови в 12 раз!	Во время еды, но нельзя запивать грейпфрутовым соком
Правастатин	Биодоступность снижается на 32%	До или во время еды
Симвастатин	Пища не влияет на биодоступность	Во время еды
Флувастатин	Пища замедляет всасывание, биодоступность снижается на 22%	Не имеет значения
Фибраты		
Безафибрат	Нет данных	Не имеет значения
Гемфиброзил	Пища не влияет на биодоступность	За 30 мин до еды
Клофибрат**	Нет данных	Во время или после еды
Фенофибрат	Нет данных	До или во время еды
Ципрофибрат	Нет данных	Не имеет значения
Никотиновая кислота и ее производные		
Аципимокс	Нет данных	После еды
Никотиновая кислота	Пища не влияет на всасывание	После еды
Антиоксиданты		
Пробукол	Нет данных	Во время или после еды

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы)		
Колестирамин**	Нет данных	До или во время еды
Колестипол**	Нет данных	До или во время еды
Антикоагулянты прямого действия		
Гепарин натрий	Нет данных	Парентерально
Далтепарин натрий	Нет данных	Парентерально
Надропарин кальций	Нет данных	Парентерально
Ревипарин натрия**	Нет данных	Парентерально
Тинзапарин натрий	Нет данных	Парентерально
Фондапаринукс натрия	Нет данных	Парентерально
Эноксапарин натрий	Нет данных	Парентерально
Специфические прямые антагонисты тромбина		
Аргатробан*	Нет данных	Внутривенно
Гирулог (бивалирудин)*	Нет данных	Внутривенно
Эфегатран*	Нет данных	Внутривенно
Антикоагулянты непрямого действия		
Аценокумарол	Нет данных	Не имеет значения
Варфарин	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Фениндион	Нет данных	Не имеет значения
Этил бискумацетат	Нет данных	Не имеет значения
Антиагреганты		
Абциксимаб	Нет данных	Внутривенно
Ацетилсалициловая кислота	Пища замедляет всасывание, абсорбция повышается в кислой среде	После еды
Дипиридамол	Пища уменьшает всасывание, абсорбция повышается в кислой среде (при pH<4)	За 1 ч до еды
Клопидогрел	Нет данных	Не имеет значения
Тиклопидин	Пища повышает биодоступность на 20%	Во время или после еды
Тирофибан	Нет данных	Внутривенно
Эптифибатид*	Нет данных	Внутривенно
Фибринолитики		
Алтеплаза	Нет данных	Внутривенно
Проурокиназа*	Нет данных	Внутривенно
Стрептокиназа	Нет данных	Внутривенно
Тенектеплаза*	Нет данных	Внутривенно
Урокиназа**	Нет данных	Внутривенно
Антиаритмические средства		
Антиаритмические средства I класса (мембраностабилизирующие средства)		
Аймалин	Нет данных	Не имеет значения
Дизопирамид	Нет данных	Не имеет значения

ПРИЛОЖЕНИЯ

Лекарственные средства и фармакологические группы	Влияние содержимого желудка на всасывание	Применение в зависимости от приема пищи
Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)	Нет данных	За 30 мин до еды
Лидокаин	Нет данных	Парентерально
Мексилетин	Нет данных	Во время еды
Морацизин	Пища замедляет всасывание	Не имеет значения
Прокаинамид	Пища замедляет всасывание	До или во время еды
Пропафенон	Пища не влияет на всасывание	После еды
Фенитоин	Нет данных	После еды
Хинидин	Пища уменьшает всасывание	За 30 мин до еды
Энкаинид*	Пища замедляет и уменьшает всасывание	Не имеет значения
Этализин	Нет данных	Не имеет значения
Антиаритмические средства II класса (β-адреноблокаторы)		
См. β -адреноблокаторы	Нет данных	Не имеет значения
Антиаритмические средства III класса (средства, пролонгирующие реполяризацию)		
Амиодарон	Пища не влияет на всасывание	Не имеет значения
Бретилия тозилат	Нет данных	Внутривенно
Нибентан	Нет данных	Внутривенно
Неклассифицированные антиаритмические средства		
Калия хлорид	Нет данных	Во время еды
Адреномиметики		
α- и β-адреномиметики		
Норэпинефрин	Нет данных	Парентерально
Фенилэфрин	Нет данных	Не имеет значения
Эпинефрин	Нет данных	Парентерально
β-адреномиметики		
Изопреналин	Нет данных	Не имеет значения
β_1-адреномиметики		
Добутамин	Нет данных	Парентерально
Стимуляторы дофаминовых, α- и β_1-адренорецепторов		
Допамин	Нет данных	Парентерально
М-холиноблокаторы		
Атропин	Нет данных	Парентерально

УКАЗАТЕЛИ

Указатель	лекарственных средств
Указатель	таблиц
Указатель	рисунков
Указатель	реферативных обзоров

Указатель лекарственных средств

В указатель включены международные и торговые наименования лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 мая 2004 г. Основными источниками являются электронная версия Регистра лекарственных средств России и Государственного реестра лекарственных средств.

Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных средств выделены полужирным шрифтом. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.

Комбинированные лекарственные средства приведены через косую черту (/). Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования (ТН), зарегистрированные в Российской Федерации.

МНН	ТН
Амлодипин	Акридипин, Амловас, Амлодипина бесилат, Веро-Амлодипин, Амлодипин, Калчек, Кардиопин, Корвадил, Норваск, Нормодипин, Стамло
<u>Амлодипина бесилат</u>	Амлодипин
<u>Амоклан Гексал</u>	Амоксициллин/клавуланат
<u>Амоксикар</u>	Амоксициллин
ТН	МНН

L-Тироксин 100 Берлин-Хеми	Левотироксин
L-Тироксин 50 Берлин-Хеми	Левотироксин
L-Тироксин-Акри	Левотироксин
L-Тироксин-Фармак	Левотироксин
V-Пенициллин Словакофарма	Феноксиметилпенициллин
Абциксимаб	РеоПро
Авелокс	Моксифлоксацин
Агапурин	Пентоксифиллин
Агапурин 600 ретард	Пентоксифиллин
Агратат	Тирофибан
Адалат	Нифедипин
Адамон лонг 50	Трамадол
Адамон лонг 100	Трамадол
Адамон лонг 150	Трамадол
Адамон лонг 200	Трамадол
Адверзутен	Празозин
Адвил	Ибупрофен
Аденозина фосфат	Аденокор, Фосфаден
Аденокор	Аденозина фосфат
Адол	Парацетамол
Адреналин	Эпинефрин
Адреналина гидротартрат	Эпинефрин
Адреналина гидрохлорид	Эпинефрин
Азаметония бромид	Пентамин
Азаран	Цефтриаксон
Азатиоприн	Азатиоприн
Азатиоприн	Азатиоприн, Имуран
Азивок	Азитромицин
Азидотимидин	Зидовудин
Азидотимидин (Тимазид)	Зидовудин
Азитрал	Азитромицин
Азитрокс	Азитромицин
Азитромицин	Азивок, Азитрал, Азитрокс, Азитромицин-АКОС, Азитромицина дигидрат, Азитромицина моногидрат, Азитромицин, Зимакс, Зитролид, Сумамед, Сумамед форте, Сумамедин, Хемомицин
Азитромицин	Азитромицин
Азитромицин-АКОС	Азитромицин
Азитромицина дигидрат	Азитромицин
Азитромицина моногидрат	Азитромицин
Аймалин	Аймалин
Аймалин	Аймалин, Гилуритмал

УКАЗАТЕЛИ

Акарбоза	Глюкобай
Аквафор**	Ксипамид**
Аккупро	Хинаприл
Аклотин	Тиклопидин
Акридилол	Карведилол
Акридипин	Амлодипин
Акрипамид	Индапамид
Аксетин	Цефуроксим
Актилизе	Алтеплаза
Актовегин	Гемодериват из телячьей крови депротеинизированный
Алдизем	Дилтиазем
Алив	Напроксен
Алкадил	Каптоприл
Аллапинин	Лаппаконитина гидробромид
Алларитмин	Лаппаконитина гидробромид
Алмирал	Диклофенак
Алопекси	Миноксидил
Алпростадил	Алпростан, Вазапростан, Каверджект, Простин ВР
Алпростан	Алпростадил
Алтеплаза	Актилизе
Алтиазем РР	Дилтиазем
Альбарел	Рилменидин
Альгирем	Римантадин
Альдактон	Спиринолактон
Альдомет	Метилдопа
Альфадопа	Метилдопа
Альфаферон	Антерферон альфа
Альфузозин	Дальфаз
Амикацин	Амикин, Амикозит, Селемицин, Хемацин
Амикин	Амикацин
Амикозит	Амикацин
Амилорид**	Пуритрид**
Амин	Амоксициллин
Амиодарон	Амиодарон
Амиодарон	Амиодарон, Амиодарон-Акри, Амиодарон Гексал, Амиодарон-ФПО, Амиодарона гидрохлорид, Амиокордин, Веро-Амиодарон, Кардиодарон, Кордарон, Опакордэн, Ритмиодарон, Седакорон
Амиодарон-Акри	Амиодарон
Амиодарон Гексал	Амиодарон

Амиодарон-ФПО	Амиодарон
Амиодарона гидрохлорид	Амиодарон
Амиокордин	Амиодарон
Амловас	Амлодипин
Амлодипин	Акридипин, Амловас, Амлодипина бесилат, Веро-Амлодипин, Калчек, Кардилопин, Корвадил, Норваск, Нормодипин, Стамло
Амлодипина бесилат	Амлодипин
Амоклан Гексал	Амоксициллин/клавуланат
Амоксикар	Амоксициллин
Амоксиклав	Амоксициллин/клавуланат
Амоксициллин	Амин, Амоксикар, Амоксициллин, Амоксициллин 1000 Стада международный, Амоксициллин 250 Стада международный, Амоксициллин в капсулах 0,25, Амоксициллин-Ратиофарм, Амоксициллин-Тева, Амоксициллина натриевая соль стерильная, Амоксициллина порошок для суспензии 5 г, Амоксициллина таблетки, Амоксициллина тригидрат, Амоксициллина тригидрат-компакт, Амоксициллина тригидрат-порошок, Амоксон, Амотид, Атоксилон, Грюнамокс, Куксациллин, Оспамокс, Раноксил, Упсамокс, Флемоксин Соллютаб, Хиконцил
Амоксициллин	Амоксициллин
Амоксициллин 250 Стада международный	Амоксициллин
Амоксициллин 1000 Стада международный	Амоксициллин
Амоксициллин в капсулах 0,25	Амоксициллин
Амоксициллин/клавуланат	Амоклан Гексал, Амоксиклав, Аугментин, Курам, Медоклав, Ранклав
Амоксициллин-Ратиофарм	Амоксициллин
Амоксициллин-Тева	Амоксициллин
Амоксициллина натриевая соль стерильная	Амоксициллин
Амоксициллина порошок для суспензии 5 г	Амоксициллин
Амоксициллина таблетки	Амоксициллин
Амоксициллина тригидрат	Амоксициллин
Амоксициллина тригидрат-компакт	Амоксициллин
Амоксициллина тригидрат-порошок	Амоксициллин
Амоксон	Амоксициллин
Амотид	Амоксициллин
Ампирекс	Ампициллин

УКАЗАТЕЛИ

Ампициллин	Ампирекс, Ампициллин-АКОС, Ампициллин Ватхэм, Ампициллин-КМП, Ампициллина тригидрат-Дарница, Зетсил, Стандациллин, Упсампи
Ампициллин-АКОС	Ампициллин
Ампициллин Ватхэм	Ампициллин
Ампициллин-КМП	Ампициллин
Ампициллина тригидрат-Дарница	Ампициллин
Амфотерицин В	Фунгизон, Фунгилин
Анальгин	Метамизол натрия
Анальгин-АКОС	Метамизол натрия
Анальгин-Дарница	Метамизол натрия
Анальгин-Н.С.	Метамизол натрия
Анальгин-Рос	Метамизол натрия
Анальгин-Русфар	Метамизол натрия
Анаприлин	Пропранолол
Ангиоприл-25	Каптоприл
Анифед	Нифедипин
Анопирин	Ацетилсалициловая кислота
Антаксон	Налтрексон
Антикоагулянт из слюны пиявок (комплекс биологически активных веществ)	Природный гирудин
Антипирин	Феназон
Антодин	Фамотидин
Апаурин	Диазепам
Апекстатин	Ловастатин
Апо-Пропранолол	Пропранолол
Апо-Атенол	Атенолол
Апо-Диазепам	Диазепам
Апо-Дикло	Диклофенак
Апо-Индометацин	Индометацин
Апо-Капто	Каптоприл
Апо-Клонидин	Клонидин
Апонил	Нимесулид
Апо-Нифед	Нифедипин
Апо-Нифед	Нифедипин
Апо-Триазид	Триамтерен
Апо-Фамотидин	Фамотидин
Апресолин	Гидралазин
Апрессин	Гидралазин
Апровель	Ирбесартан
Арбифлекс-100	Пентоксифиллин
Арбифлекс-400	Пентоксифиллин
Аргатробан*	В РФ не зарегистрирован

Арикстра	Фондапаринукс натрия
Арифон	Индапамид
Арифон ретард	Индапамид
Артезин	Доксазозин
Артрекс	Диклофенак
Артрозан	Диклофенак
Арутимол	Тимолол
Аситэк	Ранитидин
Аспекард	Ацетилсалициловая кислота
Аспиватрин	Ацетилсалициловая кислота
Аспинат	Ацетилсалициловая кислота
Аспирекс	Ацетилсалициловая кислота
Аспирин	Ацетилсалициловая кислота
Аспирин «Йорк»	Ацетилсалициловая кислота
Аспирин для детей	Ацетилсалициловая кислота
Аспирин кардио	Ацетилсалициловая кислота
Аспитрин	Ацетилсалициловая кислота
Атаканд	Кандесартан
Атенобене	Атенолол
Атенова	Атенолол
Атенол	Атенолол
Атенолан	Атенолол
Атенолол	Апо-Атенолол, Атегекасл композиум, Атенобене, Атенова, Атенолол, Атенол, Атенолан, Атенолол, Атенолол-Ратифарм, Атенолол-Акри, Атенолол-Никомед, Атенолол-Тева, Атордил, Бетадур, Бетокард, Вазкотен, Веро-Атенолол, Катенол, Принорм, Тенолол, Тенормин, Хайпотен
Атенолол	Атенолол
Атенолол-Ратифарм	Атенолол
Атенолол-Акри	Атенолол
Атенолол-Никомед	Атенолол
Атенолол-Тева	Атенолол
Атордил	Атенолол
Атоксиллин	Амоксициллин
Аторвастатин	Липримар
Атромид С**	Клофибрат**
Атромидин**	Клофибрат**
Атропин	Атропин, Атропина сульфат, Пленки глазные с атропина сульфатом
Атропин	Атропин
Атропина сульфат	Атропин
Аугментин	Амоксициллин/клавуланат

УКАЗАТЕЛИ

Аурунал	Фелодипин
Ауроним	Нимесулид
Ацебутолол**	Сектрал**
Ацеклофенак	Аэртал
Аценокумарол	Аценокумарол
Аценокумарол	Аценокумарол, Синкумар
Ацетазоламид	Диакарб, Фонуриг
Ацетаминофен	Парацетамол
Ацетат кальция 500 мг Сальмон Фарма	Кальция ацетат
Ацетен	Каптоприл
Ацетилсалициловая кислота	Анопирин, Аспекард, Аспиватрин, Аспинат, Аспирекс, Аспирин, Аспирин для детей, Аспирин кардио, Аспирин «Йорк», Аспитрин, Ацетилсалициловая кислота МС, Ацетилсалициловой кислоты таблетки, Буфферан, Нью-аспер, НЮ-силз 75 кардио-аспирин, Терапин, Упсарин Упса
Ацетилсалициловая кислота МС	Ацетилсалициловая кислота
Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид	Кардиомагнил
Ацетилсалициловой кислоты таблетки	Ацетилсалициловая кислота
Ацигерпин	Ацикловир
Ацидекс	Ранитидин
Ацикловир	Ацигерпин, Ацикловир, Ацикловир Гексал, Ацикловир Стада Международный, Ацикловир-АКОС, Ацикловир-Акри, Ацикловир-КМП, Ацикловир-Н.С., Ацикlostад международный, Веро-Ацикловир, Виворакс, Виролекс, Герпевир, Герперакс, Герпесин, Зовиракс, Ксоровир, Ловир, Медовир, Провирсан, Цикловир, Цикловирал СЕДИКО, Цитивир
Ацикловир	Ацикловир
Ацикловир Гексал	Ацикловир
Ацикловир Стада Международный	Ацикловир
Ацикловир-АКОС	Ацикловир
Ацикловир-Акри	Ацикловир
Ацикловир-КМП	Ацикловир
Ацикловир-Н.С.	Ацикловир
Ацикlostад международный	Ацикловир
Ациконтрал	Кальция цитрат
Ацилок	Ранитидин
Аэртал	Ацеклофенак
Байпресс	Нитрендипин
Баралгин М	Метамизол натрия

Баризин**	Никардипин**
Барклид	Клонидин
БД-Рокс	Рокситромицин
Безафибрат	Холестенорм
Белок, состоящий из 65 аминокислот	Дезирудин
Беназеприл	Лотензин
Бенемидин	Рифампицин
Бензатин бензилпенициллин стерильный	Бензатина бензилпенициллин
Бензатина бензилпенициллин	Бензатин бензилпенициллин стерильный, Бензатинбензилпенициллин стерильный, Бензилциллин-1, Бициллин-1, Ретарпен 1,2, Ретарпен 2,4, Экстенциллин
Бензатинбензилпенициллин стерильный	Бензатина бензилпенициллин
Бензилпенициллин	Бензилпенициллин-КМП, Пенициллин G натриевая соль, Пенициллин G натриевая соль стерильная, Прокаин пенициллин G 3 мега, Прокаин-Бензилпенициллин
Бензилпенициллин-КМП	Бензилпенициллин
Бензилциллин-1	Бензатина бензилпенициллин
Бензогексоний	Гексаметония бензосульфат
Бенидипин*	В РФ не зарегистрирован
Бепридил**	Беприкор, Кордиум
Беприкор**	Бепридил**
Берлиприл 5	Эналаприл
Бетадур	Атенолол
Бетак	Бетаксолол
Бетаксолол	Бетак, Бетоптик, Бетоптик С, Локрен
Беталок	Метопролол
Беталок ЗОК	Метопролол
Бетокард	Атенолол
Бетоптик	Бетаксолол
Бетоптик С	Бетаксолол
Бивалирудин (гирулог)	Экстракт, полученный из тела пиявок (синтетический пептид)
Биноклар	Кларитромицин
Биодроксил	Цефадроксил
Биотраксон	Цефтриаксон
Биотум	Цефтазидим
Бисогамма	Бисопролол
Бисопролол	Бисогамма, Конкор, Конкор Кор
Бициллин-1	Бензатина бензилпенициллин
Блокальцин	Дилтиазем

УКАЗАТЕЛИ

Блокацид	Фамотидин
Болинет	Ибупрофен
Болинет Лингвал	Ибупрофен
Бонифен	Ибупрофен
Бревиблок	Эсмолол
Бреинал	Нимодипин
Бретилия тозилат	Орнид
Брилид	Рокситромицин
Бриналдикс	Клопамид
Бринальдикс	Клопамид
Брозаар	Лозартан
Бронал	Терфенадин
Бруфен ретард	Ибупрофен
Буметанид	Буфенокс
Бурана	Ибупрофен
Бутадион	Фенилбутазон
Буфенокс	Буметанид
Буфферан	Ацетилсалициловая кислота
Быструмгель	Кетопрофен
Бэтакэп ТР	Пропранолол
Вазапростан	Алпростадил
Вазкотен	Атенолол
Вазокардин	Метопролол
Вазонит	Пентоксифиллин
Вазопрен	Эналаприл
Валиум Рош	Диазепам
Валсартан	Диован
Ванколед	Ванкомицин
Ванкомицин	Ванколед, Ванкоцин, Ванмиксан, Эдицин
Ванкоцин	Ванкомицин
Ванмиксан	Ванкомицин
Варфарекс	Варфарин
Варфарин	Варфарекс, Варфарин Никомед, Зоопаста
Варфарин Никомед	Варфарин
Венорутон	Рутозид
Верапамил	Верапамил, Верапамил-МИК, Верапамил-Ратиофарм, Верапамил ретард, Верапамила гидрохлорид, Верапамила гидрохлорид-Дарница, Веро-Верапамил, Верогалид ЕР 240 мг, Веромил, Изоптин, Изоптин SR 240, Лекоптин, Финоптин
Верапамил	Верапамил
Верапамил-МИК	Верапамил

Верапамил-Ратиофарм	Верапамил
Верапамил ретард	Верапамил
Верапамила гидрохлорид	Верапамил
Верапамила гидрохлорид-Дарница	Верапамил
Веро-Амиодарон	Амиодарон
Веро-Амлодипин	Амлодипин
Веро-Анаприлин	Пропранолол
Веро-Атенолол	Атенолол
Веро-Ацикловир	Ацикловир
Веро-Верапамил	Верапамил
Веро-Галил ЕР 240 мг	Верапамил
Веро-Дексаметазон	Дексаметазон
Веро-Диклофенак	Диклофенак
Веро-Индапамид	Индапамид
Веро-Индометацин	Индометацин
Веро-Каптоприл	Каптоприл
Веро-Ловастатин	Ловастатин
Веро-Лозартан	Лозартан
Веро-Метотрексат	Метотрексат
Веро-Метформин	Метформин
Веромил	Верапамил
Веро-Пиразинамид	Пиразинамид
Веро-Пироксикам	Пироксикам
Веро-Ранитидин	Ранитидин
Веро-Рибавирин	Рибавирин
Веро-Рибоксин	Инозин
Веро-Рокситромицин	Рокситромицин
Веро-Спиринолактон	Спиринолактон
Веро-Триамтезид	Триамтерен
Веро-Триметазидин	Триметазидин
Верошпилактон	Спиринолактон
Верошпирон	Спиринолактон
Веро-Эналаприл	Эналаприл
Виагра	Силденафил
Вибрамицин	Доксициклин
Виворакс	Ацикловир
Виокс	Рофекоксиб
Виразол	Рибавирин
Виролекс	Ацикловир
Вискалдикс	Пиндолол
Вискен	Пиндолол
Вицеф	Цефтазидим
Вольтарен	Диклофенак
Вольтарен Акти	Диклофенак

УКАЗАТЕЛИ

Вольтарен рапид	Диклофенак
Вольтарен Эмульгель	Диклофенак
Вудазидин	Зидовудин
Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой)	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Гамма Глобулин Хуман раствор 16%	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Ганцикловир	Цимевен
Гастросидин	Фамотидин
Гексаметония бензосульфат	Бензогексоний
Гемитон	Клонидин
Гемодериват из телячьей крови депротеинизированный	Актовегин, Солкосерил
Гемфиброзил	Гемфиброзил
Гемфиброзил	Гемфиброзил, Иполипид
Ген-Каптоприл	Каптоприл
Гентамицин	Гентамицин, Гентамицин-АКОС, Гентамицин-К, Гентамицин-М.Дж., Гентамицин-Ферейн, Гентамицина сульфат, Гентамицина сульфат-Дарница
Гентамицин	Гентамицин
Гентамицин-АКОС	Гентамицин
Гентамицин-К	Гентамицин
Гентамицин-М.Дж.	Гентамицин
Гентамицин-Ферейн	Гентамицин
Гентамицина сульфат	Гентамицин
Гентамицина сульфат-Дарница	Гентамицин
Гепарин	Гепарин натрий
Гепарин натрий	Гепарин, Гепарин натрий, Гепарин-натрий Браун, Гепарин-Рихтер, Гепарин-Ферейн, Гепарин «Биохеми», Гепарина натриевая соль, Гепарина раствор для инъекций 5000 ЕД/мл, Лиотон 1000
Гепарин натрий	Гепарин натрий
Гепарин-натрий Браун	Гепарин натрий
Гепарин-Рихтер	Гепарин натрий
Гепарин-Ферейн	Гепарин натрий
Гепарин«Биохеми»	Гепарин натрий
Гепарина натриевая соль	Гепарин натрий
Гепарина раствор для инъекций 5000 ЕД/мл	Гепарин натрий
Герпевир	Ацикловир
Герперакс	Ацикловир
Герпесин	Ацикловир
Гефин	Фоскарнет натрия
Гигротон	Хлорталидон
Гидралазин	Апрессин, Апрессолин

Гидреа	Гидроксикарбамид
Гидроксизин	Атаракс, Гидроксизин
Гидроксикарбамид	Гидреа, Гидроксикарбамид медак, Гидроксиуреа
Гидроксикарбамид медак	Гидроксикарбамид
Гидроксиуреа	Гидроксикарбамид
Гидрохлортиазид	Гидрохлортиазид, Гипотиазид, Дихлортиазида таблетки
Гидрохлортиазид	Гидрохлортиазид
Гилукур	Соталол
Гилуритмал	Аймалин
Гинкго билоба/гептаминол гидрохлорид/троксерутин	Гинкор-форт
Гинкор-форт	Гинкго билоба/гептаминол гидрохлорид/троксерутин
Гипернал	Нифедипин
Гипотиазид	Гидрохлортиазид
Гистадин	Терфенадин
Гистак	Ранитидин
Глаумол	Тимолол
Гликомет-500	Метформин
Глиминфор	Метформин
Глимол	Тимолол
Глиформин	Метформин
Глукомол	Тимолол
Глюкобай	Акарбоза
Глюкофаг	Метформин
Глюкофаж	Метформин
Гоптен	Трандолаприл
Гриппферон	Интерферон альфа
Грофибрат	Фенофибрат
Грюнамокс	Амоксициллин
Гуанфацин	Эстулик
Далацин	Клиндамицин
Далацин Т	Клиндамицин
Далацин Ц	Клиндамицин
Далацин Ц фосфат	Клиндамицин
Далерон	Парацетамол
Далтепарин натрий	Фрагмин
Дальфаз	Альфузозин
Даприл	Лизиноприл
Дараприм	Пириметамин
Дароб	Соталол
Дезирудин	Белок, состоящий из 65 аминокислот
Дексавен	Дексаметазон

УКАЗАТЕЛИ

Дексазон	Дексаметазон
Дексакорт	Дексаметазон
Дексамед	Дексаметазон
Дексаметазон	Дексаметазон, Дексапос, Дексона, Офтан Дексаметазон, Дексамед, Дексаметазон Никомед, Дексакорт, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексавен, Максидекс, Дексазон, Веро-Дексаметазон, Дексафар
Дексаметазон	Дексаметазон
Дексаметазон Никомед	Дексаметазон
Дексаметазон-ЛЭНС	Дексаметазон
Дексапос	Дексаметазон
Дексафар	Дексаметазон
Дексона	Дексаметазон
Делаприл*	В РФ не зарегистрирован
Депин-Е	Нифедипин
Депо-Медрол	Метилпреднизолон
Депонит	Нитроглицерин
Десферал	Дефероксамин
Детралекс	Диосмин/гесперидин
Детский Мотрин	Ибупрофен
Детский Панадол	Парацетамол
Детский Тайленол	Парацетамол
Дефероксамин	Десферал
Диазем	Дилтиазем
Диазепам	Апаурин, Апо-Диазепам, Валиум Рош, Диазепам, Диазепам Деситин, Диазепам Никомед, Диазепам-Ратифарм, Диазепам-Тева, Диазепекс, Калмпоуз, Реланиум
Диазепам	Диазепам
Диазепам Деситин	Диазепам
Диазепам Никомед	Диазепам
Диазепам-Ратифарм	Диазепам
Диазепам-Тева	Диазепам
Диазепекс	Диазепам
Диазид	Триамтерен
Диазоксид**	Релиум, Седуксен, Сибазон
Диакарб	Ацетазоламид
Диакордин 60	Дилтиазем
Диакордин 90 Ретард	Дилтиазем
Диакордин 120 Ретард	Дилтиазем
Дианормет	Метформин
Дигитоксин	Дигитоксин

Дигитоксин	Дигитоксин
Дигоксин	Дигоксин, Дигоксин Никомед, Дигоксин ТФТ, Дигоксин-Н.С., Дигоксин-Тева
Дигоксин	Дигоксин
Дигоксин Никомед	Дигоксин
Дигоксин ТФТ	Дигоксин
Дигоксин-Н.С.	Дигоксин
Дигоксин-Тева	Дигоксин
Дизопирамид	Ритмилен, Ритмодан
Диклобене	Диклофенак
Диклоберл N 75	Диклофенак
Дикловит	Диклофенак
Дикломакс	Диклофенак
Дикломакс-25	Диклофенак
Дикломакс-50	Диклофенак
Диклонак	Диклофенак
Диклонат П	Диклофенак
Диклонат П ретард 100	Диклофенак
Диклоран	Диклофенак
Диклоран СР	Диклофенак
Дикло-Ф	Диклофенак
Диклофенак	Алмирал, Апо-Дикло, Артрекс, Артрозан, Веро-Диклофенак, Вольтарен, Вольтарен Акти, Вольтарен рапид, Вольтарен Эмульгель, Дикло-Ф, Диклобене, Диклоберл N 75, Дикловит, Дикломакс, Дикломакс-25, Дикломакс-50, Диклонак, Диклонат П, Диклонат П ретард 100, Диклоран, Диклоран СР, Диклофенак, Диклофенак натрий, Диклофенак натрия, Диклофенак ретард, Диклофенак Штада, Диклофенак-АКОС, Диклофенак-Акри, Диклофенак-Акри ретард, Диклофенак-Альтфарм, Диклофенак-МФФ, Диклофенак-Н.С., Диклофенак-Ратиофарм, Диклофенак-Тева, Диклофенак-ФПО, Наклоф, Наклофен, Наклофен Дуо, Натрия диклофенак, Неодол, Ортофер, Ревмавек, Реводина ретард, Фелоран, Фламерил, Фламерил К, Фламерил Ретард, Этифенак, Юмеран
Диклофенак	Диклофенак
Диклофенак натрий	Диклофенак

УКАЗАТЕЛИ

Диклофенак натрия	Диклофенак
Диклофенак ретард	Диклофенак
Диклофенак-АКОС	Диклофенак
Диклофенак-Акри	Диклофенак
Диклофенак-Акри ретард	Диклофенак
Диклофенак-Альтфарм	Диклофенак
Диклофенак-МФФ	Диклофенак
Диклофенак-Н.С.	Диклофенак
Диклофенак-Ратиофарм	Диклофенак
Диклофенак-Тева	Диклофенак
Диклофенак-ФПО	Диклофенак
Диклофенак Штада	Диклофенак
Диласидом	Молсидомин
Дилатренд	Карведилол
Дилкардия	Дилтиазем
Дилтазем СР	Дилтиазем
Дилтазем-60	Дилтиазем
Дилтиазем	Алдизем, Алтиазем РР, Блокальцин, Диазем, Диакордин 120 Ретард, Диакордин 60, Диакордин 90 Ретард, Дилкардия, Дилтазем СР, Дилтазем-60, Дилтиазем, Дилтиазем Ланнахер, Дилтиазем ретард, Дилтиазем-Ратиофарм, Дилтиазем-Тева, Кардил, Тиакем
Дилтиазем	Дилтиазем
Дилтиазем Ланнахер	Дилтиазем
Дилтиазем ретард	Дилтиазем
Дилтиазем-Ратиофарм	Дилтиазем
Дилтиазем-Тева	Дилтиазем
Дилцерен	Нимодипин
Димедрол	Дифенгидрамин
Димедрол-Дарница	Дифенгидрамин
Димедрол-Рос	Дифенгидрамин
Димедрол-УБФ	Дифенгидрамин
Димеркапрол	Унитиол, Унитиол-Ферейн
Динитросорбилонг	Изосорбида динитрат
Диован	Валсартан
Диосмин/гесперидин	Детралекс
Диротон	Лизиноприл
Дифенгидрамин	Димедрол, Димедрол-Дарница, Димедрол-Рос, Димедрол-УБФ, Палочки димедрола
Дифенин	Фенитоин
Дихлотиазида таблетки	Гидрохлортиазид
Добутамин	Добутамин Гексал, Добутамин Лахема 250, Добутамин Солвей, Добутамин-Гриндекс, Добутрекс

Добутамин Гексал	Добутамин
Добутамин Лахема 250	Добутамин
Добутамин Солвей	Добутамин
Добутамин-Гриндекс	Добутамин
Добутрекс	Добутамин
Доксазозин	Артезин, Доксазозин, Доксазозин-Веро, Доксазозин-Ратиофарм, Доксазозина мезилат, Зоксон, Камирен, Кардура, Кардура ХЛ, Магурол, Тонокардин
Доксазозин	Доксазозин
Доксазозин-Веро	Доксазозин
Доксазозин-Ратиофарм	Доксазозин
Доксазозина мезилат	Доксазозин
Доксал	Доксициклин
Доксидар	Доксициклин
Доксициклин	Вибрамицин, Доксал, Доксидар, Доксициклин, Доксициклин-АКОС, Доксициклин-Ферейн, Доксициклин Штада, Доксициклина гидрохлорид, Медомидин, Юнидокс Солютаб
Доксициклин	Доксициклин
Доксициклин-АКОС	Доксициклин
Доксициклин-Ферейн	Доксициклин
Доксициклин Штада	Доксициклин
Доксициклина гидрохлорид	Доксициклин
Долак	Кеторолак
Долгит крем	Ибупрофен
Доломол	Парацетамол
Допамин	Допамин Солвей 200, Допамин Солвей 50, Допмин, Дофамин, Дофамин-Дарница, Дофамин-Н.С., Дофамин-Ферейн
Допамин Солвей 50	Допамин
Допамин Солвей 200	Допамин
Допанол	Метилдопа
Допегит	Метилдопа
Допмин	Допамин
Дофамин	Допамин
Дофамин-Дарница	Допамин
Дофамин-Н.С.	Допамин
Дофамин-Ферейн	Допамин
Дроперидол	Дроперидол
Дроперидол	Дроперидол
Дуатакс	Цефотаксим

УКАЗАТЕЛИ

Дэйлерт	Терфенадин
Дюрогезик	Фентанил
Зайдовин	Зидовудин
Зантак	Ранитидин
Зантин	Ранитидин
Зексат	Метотрексат
Зенуссин	Нифедипин
Зетсил	Ампициллин
Зивокс	Линезолид
Зидовудин	Азидотимидин, Азидотимидин (Тимазид), Вудазидин, Зайдовин, Зидовудин, Ретровир, Ретровир АЗиТи, Тимазид, Тимазид (Азидотимидин)
Зидовудин	Зидовудин
Зимакс	Азитромицин
Зитролид	Азитромицин
Зовиракс	Ацикловир
Зокор	Симвастатин
Зоксон	Доксазозин
Золин	Цефазолин
Золфин	Цефазолин
Зоопаста	Варфарин
Зоран	Ранитидин
И.Г. Вена Н.И.В.	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Ибупрофен	Адвил, Болинет, Болинет Лингвал, Бонифен, Бруфен ретард, Бурана, Детский Мотрин, Долгит крем, Ибупрофен Никомед, Ибупрофен-АКОС, Ибупрофен-Н.С., Ибупрофен-Тева, Ибупрофен-Ферейн, Ибупрофен-Хемофарм, Ибутоп гель, Ибуфен, Нурофен, Нурофен для Детей, Нурофен УльтраКап
Ибупрофен-АКОС	Ибупрофен
Ибупрофен Никомед	Ибупрофен
Ибупрофен-Н.С.	Ибупрофен
Ибупрофен-Тева	Ибупрофен
Ибупрофен-Ферейн	Ибупрофен
Ибупрофен-Хемофарм	Ибупрофен
Ибустрин	Индобуфен
Ибутоп гель	Ибупрофен
Ибуфен	Ибупрофен
Изадрин	Изопреналин
Изо Мак спрей	Изосорбида динитрат
Изолонг	Изосорбида динитрат

Изониазид	Изониазид-АКОС, Изониазид-Дарница
Изониазид-АКОС	Изониазид
Изониазид-Дарница	Изониазид
Изопреналин	Изадрин
Изоптин	Верапамил
Изоптин SR 240	Верапамил
Изосорб ретард	Изосорбида динитрат
Изосорбид динитрат	Изосорбида динитрат
Изосорбид мононитрат	Изосорбида мононитрат
Изосорбида динитрат	Динитросорбилонг, Изо Мак спрей, Изолонг, Изосорб ретард, Изосорбид динитрат, Изосорбида динитрат 40%, разведенный в лактозе, Кардикет, Нисоперкутен, Нитросорбид, Нитросорбид-Н.С., Нитросорбид-Русфар, Нитросорбид-УВИ
Изосорбида динитрат 40% разведенный в лактозе	Изосорбида динитрат
Изосорбида мононитрат	Изосорбид мононитрат, Изосорбида мононитрат, Кардисорб, Монизол, Моно Мак, Моно Мак 50 Д, Моно Мак Депо, Монолонг, Мононит, Мононитрат Ретард, Моносан, Моночинкве, Моночинкве ретард, Оликард 40 ретард, Оликард 60 ретард, Пектрол, Эфокс 20, Эфокс лонг
Изосорбида мононитрат	Изосорбида мононитрат
Имбиогам	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Имипенем/циластатин	Тиенам
Иммуновенин	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Иммуноглобулин человека нормальный	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Иммуноглобулин человеческий нормальный	Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой), Гамма Глобулин Хуман раствор 16%, И.Г. Вена Н.И.В., Имбиогам, Иммуновенин, Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий, Интраглобин, Октагам, Сандоглобулин, Хумаглобин

УКАЗАТЕЛИ

Имуран	Азатиоприн
Инворил	Эналаприл
Индап	Индапамид
Индапамид	Акрипамид, Арифон, Арифон ретард, Веро-Индапамид, Индап, Индапамид, Индапамид Никомед, Индапамид Польфарма, Ионик
Индапамид	Индапамид
Индапамид Никомед	Индапамид
Индапамид Польфарма	Индапамид
Индерал	Пропранолол
Индикардин	Пропранолол
Индобене	Индометацин
Индобуфен	Ибустрин
Индовис ЕС	Индометацин
Индометацин	Апо-Индометацин, Веро-Индометацин, Индобене, Индовис ЕС, Индометацин, Индометацин 100 Берлин-Хеми, Индометацин 50 Берлин-Хеми, Индометацин Врамед, Индометацин Севтополис, Индометацин Софарма, Индометацин-Акри, Индометацин-Биосинтез, Индометацин-Ратиофарм, Индомин, Индотард, Метиндол, Метиндол ретард
Индометацин	Индометацин
Индометацин 50 Берлин-Хеми	Индометацин
Индометацин 100 Берлин-Хеми	Индометацин
Индометацин Врамед	Индометацин
Индометацин Севтополис	Индометацин
Индометацин Софарма	Индометацин
Индометацин-Акри	Индометацин
Индометацин-Биосинтез	Индометацин
Индометацин-Ратиофарм	Индометацин
Индомин	Индометацин
Индотард	Индометацин
Инногеп	Тинзапарин натрий
Иногатран*	В РФ не зарегистрирован
Инозин	Веро-Рибоксин, Инозин, Рибоксин, Рибоксин-ПНИТИА, Рибоксин-УВИ, Рибонозин
Инозин	Инозин
Интегрилин	Эптифибатид
Интерлок	Интерферон альфа

Интерферон альфа	Альфаферон, Гриппферон, Интерлок, Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Интерферон человеческий лейкоцитарный в свечах, Интерферон человеческий лейкоцитарный для Интрон А, Локферон, инъекций, Реальдирон для инъекций сухой
Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий	Интерферон альфа
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	Интерферон альфа
Интерферон человеческий лейкоцитарный в свечах	Интерферон альфа
Интерферон человеческий лейкоцитарный для инъекций	Интерферон альфа
Интраглобин	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Интразолин	Цефазолин
Интратаксим	Цефотаксим
Интрон А	Интерферон альфа
Инхибейс	Цилазаприл
Ионик	Индапамид
Иполипид	Гемфиброзил
Ирбесартан	Апровель
Ирузид	Лизиноприл/гидрохлортиазид
Ирумед	Лизиноприл
Исрадипин	Ломир
Ифизол	Цефазолин
Ифицеф	Цефтриаксон
Кабикиназа	Стрептокиназа
Каверджект	Алпростадил
Калий пенистый	Калия бикарбонат/калия цитрат
Калий-нормин	Калия хлорид
Калинор	Калия бикарбонат/калия цитрат
Калипоз пролонгатум	Калия хлорид
Калия бикарбонат /калия цитрат	Калий пенистый, Калинор
Калия хлорид	Калий-нормин, Калипоз пролонгатум, Калия хлорид
Калия хлорид	Калия хлорид
Калмпоуз	Диазепам
Калпол	Парацетамол
Калпол 6 плюс	Парацетамол
Калчек	Амлодипин
Кальпирен	Эналаприл
Кальций-Сандоз	Кальция глюбионат
Кальция ацетат	Ацетат кальция 500 мг Сальмон Фарма

УКАЗАТЕЛИ

Кальция глюбионат	Кальций-Сандоз
Кальция цитрат	Ациконтрал
Камирэн	Доксазозин
Кандесартан	Атаканд
Капотен	Каптоприл
Капофарм	Каптоприл
Каприл	Каптоприл
Капто	Каптоприл
Каптоприл	Алкадил, Ангиоприл-25, Апо-Капто, Ацетен, Веро-Каптоприл, Ген-Каптоприл, Капотен, Капофарм, Каприл, Капто, Каптоприл, Кардоприл, Катопил, Ново-Каптоприл, Рилкакптон, Систоприл, Тензиомин, Эпситрон
Каптоприл	Каптоприл
Карадонел	Терфенадин
Карбэтоксиминодизетиламинопропионилфенотиазин	Этацизин
Карведилол	Акридилол, Дилатренд, Карведилол, Кориол, Кредекс
Карведилол	Карведилол
Кардикет	Изосорбида динитрат
Кардил	Дилтиазем
Кардилопин	Амлодипин
Кардиодарон	Амиодарон
Кардиомагнил	Ацетилсалициловая кислота/магния гидроксид
Кардисорб	Изосорбида мононитрат
Кардоприл	Каптоприл
Кардура	Доксазозин
Кардура ХЛ	Доксазозин
Карнитен	Левокарнитин
Катапресан	Клонидин
Катенол	Атенолол
Катопил	Каптоприл
Квадроприл	Спироприл
Квамател	Фамотидин
Квамател мини	Фамотидин
Квестран**	Колестирамин**
Кеталгин	Кеторолак
Кетанов	Кеторолак
Кетонал	Кетопрофен
Кетопрофен	Быструмгель, Кетонал, Орувель, Фастум гель, Флексен
Кеторол	Кеторолак

Кеторолак	Долак, Кеталгин, Кетанов, Кеторол, Кеторолак, Торадол
Кеторолак	Кеторолак
Кефадим	Цефтазидим
Кефзол	Цефазолин
Кефотекс	Цефотаксим
Кинидин Дурулес	Хинидин
Кислота никотиновая	Никотиновая кислота
Кислота фолиевая	Фолиевая кислота
Клабакс	Кларитромицин
Кларитромицин	Биноклар, Клабакс, Клацид, Клацид СР, Клеримед, Фромилид
Клафобрин	Цефотаксим
Клафоран	Цефотаксим
Клацид	Кларитромицин
Клацид СР	Кларитромицин
Клексан	Эноксапарин натрий
Клеримед	Кларитромицин
Кливарин**	Ревипарин натрий**
Климицин	Клиндамицин
Клиндамицин	Далацин, Далацин Т, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Климицин, Клиндафер
Клиндафер	Клиндамицин
Клонидин	Апо-клонидин, Барклид, Гемитон, Катапресан, Клофелин, Хлофазолин
Клопамид	Бриналдикс, Бриналидикс, Клопамид
Клопамид	Клопамид
Клопидогрел	Плавикс
Клофелин	Клонидин
Клофибрат**	Атромид С, Атромидин, Клофибрат, Мисклерон
Клофибрат**	Клофибрат**
КМП-Линкомицин	Линкомицин
Козаар	Лозартан
Коксиб	Целекоксиб
Колестипол**	Холестипол, Холестид
Колестир**	Колестирамин**
Колестирамин**	Квестран, Колестир
Конкор	Бисопролол
Конкор Кор	Бисопролол
Корандил	Эналаприл
Корвадил	Амлодипин
Корвамин	Молсидомин
Корватон	Молсидомин

УКАЗАТЕЛИ

Корвитол 100	Метопролол
Корвитол 50	Метопролол
Коргард	Надолол
Коргликон	Ландыша гликозид
Корданум	Талинолол
Кордарон	Амиодарон
Кордафен	Нифедипин
Кордафлекс	Нифедипин
Кордиум**	Бепридил**
Коринфар	Нифедипин
Кориол	Карведилол
Кормagneзин	Магния сульфат
Корнам	Теразозин
Корприл	Рамиприл
Кредекс	Карведилол
Ксеникал	Орлистат
Ксефокам	Лорноксикам
Ксилодонт	Лидокаин
Ксилокаин	Лидокаин
Ксимелагатран*	В РФ не зарегистрирован
Ксипамид**	Аквафор**
Ксоровир	Ацикловир
Кузимолол	Тимолол
Куксациллин	Амоксициллин
Курам	Амоксициллин/клавуланат
Лабеталол**	Регистрация в РФ аннулирована
Лазикс	Фуросемид
Ланатозид Ц	Целанид, Целанид кристаллический, Целанида раствор 0,05%, Целанида раствор для инъекций 0,02%
Ландыша гликозид	Коргликон
Лаптаконитина гидробромид	Аллапинин, Алларитмин
Лацидипин	Лаципил
Лаципил	Лацидипин
Левастерол	Ловастатин
Левокарнитин	Карнитен, Элькар
Левотироксин	L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, L-Тироксин-Акри, L-Тироксин-Фармак, Натрия левотироксин, Эутирокс
Левофлоксацин	Таваник
Лекоптин	Верапамил
Лендацин	Цефтриаксон
Лескол	Флувастатин

Лескол ЭЛ	Флувастатин
Лецедил	Фамотидин
Лидокаин	Ксилодонт, Ксилокаин, Лидокаин, Лидокаин ICN, Лидокаина гель, Лидокаина гидрохлорид, Лидокаин-АКОС, Лидокаин-Н.С., Лидокарт для инъекций, Луан
Лидокаин	Лидокаин
Лидокаин-АКОС	Лидокаин
Лидокаин-Н.С.	Лидокаин
Лидокаин ICN	Лидокаин
Лидокаина гель	Лидокаин
Лидокаина гидрохлорид	Лидокаин
Лидокарт для инъекций	Лидокаин
Лизиноприл	Даприл, Диротон, Ирумед, Лизиноприл Штада, Лизорил, Листрил
Лизиноприл/гидрохлоротиазид	Ирузид
Лизиноприл Штада	Лизиноприл
Лизолин	Цефазолин
Лизорил	Лизиноприл
Линамид	Пиразинамид
Линезолид	Зивокс
Линкомицин	КМП-Линкомицин, Линкоцин, Медоглицин, Нелорен
Линкоцин	Линкомицин
Лиотон 1000	Гепарин натрий
Липанор	Ципрофibrate
Липантил 200 М	Фенофибрат
Липостат	Правастатин
Липримар	Аторвастатин
Листрил	Лизиноприл
Лифаксон	Цефтриаксон
Лифоран	Цефотаксим
Ловастатин	Апекстатин, Веро-Ловастатин, Левастерол, Мевакор, Медостатин, Ровакор, Холетар
Ловир	Ацикловир
Логимакс	Фелодипин
Лозартан	Брозаар, Веро-Лозартан, Козаар, Лозартан калия
Лозартан калия	Лозартан
Локрен	Бетаксолол
Локферон	Интерферон альфа
Ломир	Исрадин
Лоритмик	Соталол
Лорноксикам	Ксефокам

УКАЗАТЕЛИ

Лотензин	Беназеприл
Луан	Лидокаин
Люсопресс	Нитрендипин
Маброн	Трамадол
Магнесол	Магния цитрат
Магния D,L-аспартат (рацемический)	Магния аспарагинат
Магния D,L-гидроаспарагинат	Магния аспарагинат
Магния аспарагинат	Магния D,L-аспартат (рацемический), Магния D,L-гидроаспарагинат, Магния аспарагинат
Магния аспарагинат	Магния аспарагинат
Магния лактат	Проматсан
Магния сульфат	Кормегнезин, Магния сульфат, Магния сульфат-Дарница, Магния сульфат-Н.С.
Магния сульфат	Магния сульфат
Магния сульфат-Дарница	Магния сульфат
Магния сульфат-Н.С.	Магния сульфат
Магния цитрат	Магнесол
Магурол	Доксазозин
Макокс	Рифампицин
Макрозид	Пиразинамид
Макропен	Мидекамицин
Максидекс	Дексаметазон
Манидипин*	В РФ не зарегистрирован
Мевакор	Ловастатин
Мегион	Цефтриаксон
Медаксон	Цефтриаксон
Медовир	Ацикловир
Медоглицин	Линкомицин
Медоклав	Амоксициллин/клавуланат
Медомицин	Доксициклин
Медопред	Преднизолон
Медостатин	Ловастатин
Мексилетин	Риталмекс
Мелагатран*	В РФ не зарегистрирован
Меллинорм	Пентоксифиллин
Мелокс	Мелоксикам
Мелоксикам	Мелокс, Мелоксикам, Мовалис
Мелоксикам	Мелоксикам
Меронем	Меропенем
Меропенем	Меронем
Метамизол натрия	Анальгин, Анальгин-АКОС, Анальгин-Дарница, Анальгин-Н.С., Анальгин-Рос, Анальгин-Русфар, Баралгин М, Метамизол натрия, Спаздользин для детей, Суппозитории ректальные с анальгином для детей

Метамизол натрия	Метамизол натрия
Метилдопа	Альдомет, Альфадопа, Допанол, Допегит, Экибар
Метилпреднизолон	Депо-Медрол, Метилпреднизолон Софарма, Метипред, Солу-Медрол
Метилпреднизолон Софарма	Метилпреднизолон
Метилсалицилат	Метилсалицилат
Метилсалицилат	Метилсалицилат, Метилсалицилата линимент сложный
Метилсалицилата линимент сложный	Метилсалицилат
Метиндол	Индометацин
Метиндол ретард	Индометацин
Метипред	Метилпреднизолон
Метокард	Метопролол
Метокард ретард	Метопролол
Метопролол	Беталок, Беталок ЗОК, Вазокардин, Корвитол 100, Корвитол 50, Метокард, Метокард ретард, Метопролол-Акри, Метопролол-Ратиофарм, Метопролол, Метопролола тартрат, Сердол, Эгилек, Эгилек Ретард, Эмзек
Метопролол	Метопролол
Метопролол-Акри	Метопролол
Метопролол-Ратиофарм	Метопролол
Метопролола тартрат	Метопролол
Метотрексат	Веро-Метотрексат, Зексат, Метотрексат, Метотрексат Лахема, Метотрексат натрия, Метотрексат-ЛЭНС, Метотрексат-Тева, Метотрексат-Эбеве, Триксилен
Метотрексат	Метотрексат
Метотрексат Лахема	Метотрексат
Метотрексат натрия	Метотрексат
Метотрексат-ЛЭНС	Метотрексат
Метотрексат-Тева	Метотрексат
Метотрексат-Эбеве	Метотрексат
Метфогамма 500	Метформин
Метфогамма 850	Метформин
Метформин	Веро-Метформин, Гликомет-500, Глиминфор, Глиформин, Глюкофаг, Глюкофаж, Дианормет, Метфогамма 500, Метфогамма 850, Метформин, Сиофор 500, Сиофор 850
Метформин	Метформин

УКАЗАТЕЛИ

Мефенамовая кислота	Мефенаминовая кислота
Мефенаминовая кислота	Мефенаминовая кислота
Мидекамицин	Макропен
Микардис	Телмисартан
Милдронат	Триметилгидразиния пропионат
Милдронат в капсулах 0,25 г	Триметилгидразиния пропионат
Милдроната раствор для инъекций 10%	Триметилгидразиния пропионат
Минипресс	Празозин
Миниприл	Эналаприл
Минитран	Нитроглицерин
Миноксидил	Алопекси, Регейн
Миокард	Нифедипин
Миоприл	Эналаприл
Мисклерон**	Клофибрат**
Мовалис	Мелоксикам
Моксифлоксацин	Авелокс
Моксонидин	Физиотенз, Цинт
Молсидомин	Диласидом, Корвамин, Корватон, Молсидомин, Сиднофарм
Молсидомин	Молсидомин
Монизол	Изосорбида мононитрат
Моно Мак	Изосорбида мононитрат
Моно Мак 50 Д	Изосорбида мононитрат
Моно Мак Депо	Изосорбида мононитрат
Монолонг	Изосорбида мононитрат
Мононит	Изосорбида мононитрат
Мононитрат Ретард	Изосорбида мононитрат
Моноприл	Фозиноприл
Моносан	Изосорбида мононитрат
Моночинкве	Изосорбида мононитрат
Моночинкве ретард	Изосорбида мононитрат
Морацизин	Этмозин
Морфилонг	Морфин
Морфин	М-Эслон, Морфилонг, Морфин, Морфина гидрохлорид, МСТ континус, Скенан
Морфин	Морфин
Морфина гидрохлорид	Морфин
Моэкс	Моэксиприл
Моэксиприл	Моэкс
МСТ континус	Морфин
М-Эслон	Морфин
Набуметон	Роданол S
Надолол	Коргард
Надропарин кальция	Фраксипарин, Фраксипарин Форте

Найз	Нимесулид
Наклоф	Диклофенак
Наклофен	Диклофенак
Наклофен Дуо	Диклофенак
Налгезин	Напроксен
Налгезин форте	Напроксен
Налоксон	Налоксон, Наркан
Налоксон	Налоксон
Налтрексон	Антаксон, Налтрексон гидрохлорид, Налтрексон ФВ, Ревиа
Налтрексон гидрохлорид	Налтрексон
Налтрексон ФВ	Налтрексон
Налфон	Фенопрофен
Надролон	Ретаболил, Феноболин
Нанипрус	Натрия нитропруссид
Напроксен	Алив, Налгезин, Налгезин форте, Напроксен, Напроксен-ICN, Напроксен-Акри, Напросин
Напроксен	Напроксен
Напроксен-ICN	Напроксен
Напроксен-Акри	Напроксен
Напросин	Напроксен
Наркан	Налоксон
Натрия диклофенак	Диклофенак
Натрия левотироксин	Левотироксин
Натрия нитропруссид	Нанипрус
Натрия салицилат	Натрия салицилат
Натрия салицилат	Натрия салицилат
Натрия фосфат	Натрия фосфат (двузамещенный)
Натрия фосфат (двузамещенный)	Натрия фосфат
Натрия хлорид	Натрия хлорид Биеффе, Натрия хлорид-Сендересис, Натрия хлорид-Синко, Натрия хлорид, Салин, Хлорид натрия 0,9%
Натрия хлорид	Натрия хлорид
Натрия хлорид Биеффе	Натрия хлорид
Натрия хлорид-Сендересис	Натрия хлорид
Натрия хлорид-Синко	Натрия хлорид
Нацеф	Цефазолин
Небиволол	Небилет
Небилет	Небиволол
Нелорен	Линкомицин
Немотан	Нимодипин
Неодикумарин	Этил бискумацетат
Неодол	Диклофенак

УКАЗАТЕЛИ

Нердипин**	Никардипин**
Нетилмицин	Нетромицин
Нетромицин	Нетилмицин
Нефилат	Нифедипин
Нибентан	Нитрофенилдиэтиламино- пентилбензамид
Никардипин**	Баризин, Нердипин, Пердипин
Никардия	Нифедипин
Никверин	Никотиновая кислота
Никотиновая кислота	Кислота никотиновая, Никотиновая кислота МС, Никотиновая кислота, Никверин
Никотиновая кислота	Никотиновая кислота
Никотиновая кислота МС	Никотиновая кислота
Нилвадипин*	В РФ не зарегистрирован
Нимегесик 100	Нимесулид
Нимесил	Нимесулид
Нимесулид	Апонил, Ауроним, Найз, Нимегесик, Нимесил, Нимика, Нимулид, Пролид, Флолид
Нимика	Нимесулид
Нимодипин	Бреинал, Дилцерен, Немотан, Нимотоп
Нимотоп	Нимодипин
Нимулид	Нимесулид
Ниолол	Тимолол
Нирмин	Нитроглицерин
Нисолдипин**	Сискор**
Нисоперкутен	Изосорбида динитрат
Нитрендипин	Байпресс, Люсопресс, Нитрендипин, Нитрепин, Октидипин, Унипрес
Нитрендипин	Нитрендипин
Нитрепин	Нитрендипин
Нитро	Нитроглицерин
Нитро Мак ретард	Нитроглицерин
Нитро Поль Инфуз	Нитроглицерин
Нитроглицерин	Депонит, Минитран, Нирмин, Нитро, Нитро Мак ретард, Нитро Поль Инфуз, Нитроглицерин, Нитрогранулонг, Нитрокардин, Нитролингвал, Нитронг форте, Нитроперкутен ТТС, Нитроспрей-ICN, Нитро-тайм, Перлингганит, Сустанк-мите, Сустанк-форте, Сустонит, Тринитролонг
Нитроглицерин	Нитроглицерин
Нитрогранулонг	Нитроглицерин

Нитрокардин	Нитроглицерин
Нитролингвал	Нитроглицерин
Нитронг форте	Нитроглицерин
Нитроперкутен ТТС	Нитроглицерин
Нитросорбид	Изосорбида динитрат
Нитросорбид-Н.С.	Изосорбида динитрат
Нитросорбид-Русфар	Изосорбида динитрат
Нитросорбид-УВИ	Изосорбида динитрат
Нитроспрей-ICN	Нитроглицерин
Нитро-тайм	Нитроглицерин
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид	Нибентан
Нифебене	Нифедипин
Нифегексал	Нифедипин
Нифедекс	Нифедипин
Нифедикап	Нифедипин
Нифедикор	Нифедипин
Нифедипат	Нифедипин
Нифедипин	Адалат, Анифед, Апо-Нифед, Веро-нифедипин, Гипернал, Депин-Е, Зенуссин, Кордафен, Кордафлекс, Кордипин, Коринфар, Миокард, Нефилат, Никардия, Нифебене, Нифегексал, Нифедекс, Нифедикап, Нифедикор, Нифедипат, Нифедипин, Нифекард, Нифелат, Нифесан, Осмо-Адалат, Рониан, Санфидипин, Спониф, Фенамон, Фенигидин, Флекор-Н, Экодипин
Нифедипин	Нифедипин
Нифекард	Нифедипин
Нифелат	Нифедипин
Нифесан	Нифедипин
Новокаионамид	Прокаионамид
Ново-Каптоприл	Каптоприл
Ново-Празин	Празозин
Ново-Пранол	Пропранолол
Норадреналина гидротартрат	Норэпинефрин
Норваск	Амлодипин
Нормапресс	Эналаприл
Нормодипин	Амлодипин
Норэпинефрин	Норадреналина гидротартрат
Нофибал	Фенофибрат
Нурофен	Ибупрофен
Нурофен для детей	Ибупрофен
Нурофен УльтраКап	Ибупрофен
Нью-аспер	Ацетилсалициловая кислота
НЮ-силз 75 кардио-аспирин	Ацетилсалициловая кислота

УКАЗАТЕЛИ

Обзидан	Пропранолол
Оксациллин	Оксациллин
Оксациллин	Оксациллин, Оксациллин-АКОС, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн, Оксациллина натриевая соль
Оксациллин-АКОС	Оксациллин
Оксациллин-ТАТ	Оксациллин
Оксациллин-Ферейн	Оксациллин
Оксациллина натриевая соль	Оксациллин
Оксодолин	Хлорталидон
Окспренолол**	Тразикор**
Октагам	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Октидипин	Нитрендипин
Окумед	Тимолол
Окупрес-Е	Тимолол
Окурил	Тимолол
Окутим	Тимолол
Оликард 40 ретард	Изосорбида мононитрат
Оликард 60 ретард	Изосорбида мононитрат
Омник	Тамсулозин
Опакордэн	Амиодарон
Оптимол	Тимолол
Орзид	Цефтазидим
Оризолин	Цефазолин
Оритаксим	Цефотаксим
Орлистат	Ксеникал
Орнид	Бретилия тозилат
Ортофер	Диклофенак
Орувель	Кетопрофен
Осмо-Адалат	Нифедипин
Оспамокс	Амоксициллин
Оспексин	Цефалексин
Оспен	Феноксиметилпенициллин
Оспен 750	Феноксиметилпенициллин
Офрамакс	Цефтриаксон
Офтан Дексаметазон	Дексаметазон
Офтан Тимолол	Тимолол
П.Т.Б., Пза-Сибя	Пиразинамид
Палитрекс	Цефалексин
Палочки димедрола	Дифенгидрамин
Панадол	Парацетамол
Панадол актив	Парацетамол
Панадол таблетки растворимые	Парацетамол

Парацет	Парацетамол
Парацетамол	Адол, Ацетаминофен, Далерон, Детский Панадол, Детский Тайленол, Доломол, Калпол, Калпол 6 плюс, Панадол, Панадол актив, Панадол таблетки растворимые, Парацет, Парацетамол, Парацетамол (Ацетофен), Парацетамол ДМ, Парацетамол МС, Парацетамол-АКОС, Парацетамол-Дарница, Парацетамол-Н.С., Парацетамол-Русфар, Парацетамол-УБФ, Парацетамол-Хемофарм, Проходол, Проходол детский, Тайленол, Тайленол для младенцев, Цефекон Д, Эффералган, Эффералган Максимум
Парацетамол	Парацетамол
Парацетамол (Ацетофен)	Парацетамол
Парацетамол ДМ	Парацетамол
Парацетамол МС	Парацетамол
Парацетамол-АКОС	Парацетамол
Парацетамол-Дарница	Парацетамол
Парацетамол-Н.С.	Парацетамол
Парацетамол-Русфар	Парацетамол
Парацетамол-УБФ	Парацетамол
Парацетамол-Хемофарм	Парацетамол
Пектрол	Изосорбида мононитрат
Пенициллин G натриевая соль	Бензилпенициллин
Пенициллин G натриевая соль стерильная	Бензилпенициллин
Пенициллин Фау	Феноксиметилпенициллин
Пенициллин Фау калиевая соль	Феноксиметилпенициллин
Пентазоцин**	Регистрация в РФ аннулирована
Пентамин	Азаметония бромид
Пентилин	Пентоксифиллин
Пентилин форте	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин	Агапурин, Агапурин 600 ретард, Арбифлекс-100, Арбифлекс-400, Вазонит, Меллином, Пентилин, Пентилин форте, Пентоксифиллин, Пентоксифиллин-ICN, Пентоксифиллин-Акри, Пентоксифиллин-Дарница, Пентоксифиллин-МИК, Пентоксифиллин-Тева, Пентоксифиллин-Фаркос, Пентоксифиллин-ФПО, Пентомер, Тренпентал, Трентал, Трентал 400, Флекситал

УКАЗАТЕЛИ

Пентоксифиллин	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-ICN	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-Акри	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-Дарница	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-МИК	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-Тева	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-Фаркос	Пентоксифиллин
Пентоксифиллин-ФПО	Пентоксифиллин
Пентомер	Пентоксифиллин
Пердипин**	Никардипин**
Периндоприл	Престариум
Перетанид*	В РФ не зарегистрирован
Перлинганил	Нитроглицерин
Пизина	Пиразинамид
Пиндолол	Вискалдикс, Вискен
Пиразинамид	Веро-Пиразинамид, Линамид, Макрозид, П.Т.Б., Пза-Сиба, Пизина, Пиразинамид, Пиразинамид-Акри, Пиразинамид-НИККа, Пирафат
Пиразинамид	Пиразинамид
Пиразинамид-Акри	Пиразинамид
Пиразинамид-НИККа	Пиразинамид
Пирафат	Пиразинамид
Пириметамин	Дараприм, Хлоридин
Пирокс гель	Пироксикам
Пироксикам	Веро-Пироксикам, Пирокс гель, Пироксикам, Пироксикам 10 Лечива, Пироксикам 20 Лечива, Пироксикам Йенафарм, Пироксикам Штада, Пироксикам-Акри, Пироксикам-Ратифарм, Пироксикам-Тева, Пироксифер, Ревматор, Роксикам, Фелдорал СЕДИКО, Финалгель, Хотемин, Эразон
Пироксикам	Пироксикам
Пироксикам 10 Лечива	Пироксикам
Пироксикам 20 Лечива	Пироксикам
Пироксикам Йенафарм	Пироксикам
Пироксикам-Акри	Пироксикам
Пироксикам-Ратифарм	Пироксикам
Пироксикам-Тева	Пироксикам
Пироксикам Штада	Пироксикам
Пироксифер	Пироксикам
Питавастатин*	В РФ не зарегистрирован
Плавикс	Клопидогрел
Плендил	Фелодипин

Пленки глазные с атропина сульфатом	Атропин
Полирем	Римантадин
Польпрессин	Празозин
Правастатин	Липостат
Празозин	Адверзутен, Минипресс, Ново-Празин, Польпрессин, Празозин, Празозинбене, Пратсиол
Празозин	Празозин
Празозинбене	Празозин
Прайтор	Телмисартан
Практолол*	В РФ не зарегистрирован
Пратсиол	Празозин
Преднизол	Преднизолон
Преднизолон	Медопред, Преднизол, Преднизолон, Преднизолон-АКОС, Преднизолон- Дарница, Преднизолон 5 мг Йенафарм, Преднизолон Никомед, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций, Преднизолона натрия фосфат
Преднизолон	Преднизолон
Преднизолон-АКОС	Преднизолон
Преднизолон-Дарница	Преднизолон
Преднизолон 5 мг Йенафарм	Преднизолон
Преднизолон Никомед	Преднизолон
Преднизолона гемисукцинат	Преднизолон
Преднизолона гемисукцинат лиофилизированный для инъекций	Преднизолон
Преднизолона натрия фосфат	Преднизолон
Предуктал МВ	Триметазидин
Престариум	Периндоприл
Принорм	Атенолол
Природный гирудин	Антикоагулянт из слюны пиявок (комплекс биологически активных веществ)
Провирсан	Ацикловир
Прокаин пенициллин G 3 мега	Бензилпенициллин
Прокаинамид	Новокаинамид
Прокаин-Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Пролид	Нимесулид
Промасан	Магния лактат
Промедол	Тримеперидин
Пропанор	Пропафенон
Пропастад	Пропафенон
Пропафенон	Пропанорм, Пропастад, Ритманорм

УКАЗАТЕЛИ

Пропранобене	Пропранолол
Пропранодолол	Пропранолол
Пропранолол	Анаприлин, Апо-Пропранолол, Бэтакэп ТР, Веро-Анаприлин, Индерал, Индикардин, Ново-Пранол, Обзидан, Пропранобене, Пропранодолол, Пропранолола гидрохлорид
Пропранолола гидрохлорид	Пропранолол
Простин ВР	Алпростадил
Проурокиназа	Проурокиназа рекомбинантная, Пулолаза
Проурокиназа рекомбинантная	Проурокиназа
Проходол	Парацетамол
Проходол детский	Парацетамол
Пуритрид**	Амилорид**
Пулолаза	Проурокиназа
Пуроцин**	Урокиназа**
Рамиприл	Тритаце, Корприл
Ранигаст	Ранитидин
Ранисан	Ранитидин
Ранитидин	Аситэк, Ацидекс, Ацилок, Веро-Ранитидин, Гистак, Зантак, Зантин, Зоран, Ранигаст, Ранисан, Ранитидин, Ранитидин Врамед, Ранитидин СЕДИКО, Ранитидин-АКОС, Ранитидин-Акри, Рантак, Рэнкс, Улкодин, Ульран
Ранитидин	Ранитидин
Ранитидин-АКОС	Ранитидин
Ранитидин-Акри	Ранитидин
Ранитидин Врамед	Ранитидин
Ранитидин СЕДИКО	Ранитидин
Ранклав	Амоксициллин/клавуланат
Раноксил	Амоксициллин
Рантак	Ранитидин
Реальдирон для инъекций сухой	Интерферон альфа
Ребетол	Рибавирин
Ревиа	Налтрексон
Ревипарин натрий**	Кливарин**
Ревмавек	Диклофенак
Ревмадор	Пироксикам
Реводина ретард	Диклофенак
Регейн	Миноксидил
Регитин	Фентоламин

Реланиум	Диазепам
Релиум**	Диазоксид**
Ремантадин	Римантадин
Рениприл	Эналаприл
Ренитек	Эналаприл
РеоПро	Абциксимаб
Ретаболил	Нандролон
Ретарпен 1,2	Бензатина бензилпенициллин
Ретарпен 2,4	Бензатина бензилпенициллин
Ретеплаза*	В РФ не зарегистрирован
Ретровир	Зидовудин
Ретровир АЗиТи	Зидовудин
РефлинТотацеф	Цефазолин
Рибавирин	Веро-Рибавирин, Виразол, Ребетол, Рибавирин, Рибавирин Медуна, Рибавирин-Био, Рибамидил
Рибавирин	Рибавирин
Рибавирин Медуна	Рибавирин
Рибавирин-Био	Рибавирин
Рибамидил	Рибавирин
Рибоксин	Инозин
Рибоксин-ПНИТИА	Инозин
Рибоксин-УВИ	Инозин
Рибонозин	Инозин
Рилкаптон	Каптоприл
Рилменидин	Альбарел, Тенаксум
Римактан	Рифампицин
Римантадин	Альгирем, Полирем, Ремантадин, Римантадин-Н.С., Римантадин-УВИ, Римантадин-ФПО, Римантадина гидрохлорид
Римантадин-Н.С.	Римантадин
Римантадин-УВИ	Римантадин
Римантадин-ФПО	Римантадин
Римантадина гидрохлорид	Римантадин
Римпин	Рифампицин
Риталмекс	Мексилетин
Ритманорм	Пропафенон
Ритмилен	Дизопирамид
Ритмиодарон	Амиодарон
Ритмодан	Дизопирамид
Рифамор	Рифампицин
Рифампицин	Бенемицин, Макокс, Р-цин, Римактан, Римпин, Рифамор, Рифампицин, Рифампицин-АКОС,

УКАЗАТЕЛИ

	Рифампицин-М.Дж., Рифампицин-Ферейн, Тибицин, Эремфат, Эремфат 600
Рифампицин	Рифампицин
Рифампицин-АКОС	Рифампицин
Рифампицин-М.Дж.	Рифампицин
Рифампицин-Ферейн	Рифампицин
Ровакор	Ловастатин
Ровамицин	Спирамицин
Ровенал	Рокситромицин
Роданол S	Набуметон
Розувастатин*	В РФ не зарегистрирован
Роксид	Рокситромицин
Роксикам	Пироксикам
Роксилор	Рокситромицин
Рокситромицин	БД-Рокс, Брилид, Веро-Рокситромицин, Ровенал, Роксид, Роксилор, Рокситромицин, Рокситромицин Лек, Рулид, Рулицин, Элрокс
Рокситромицин	Рокситромицин
Рокситромицин Лек	Рокситромицин
Рониан	Нифедипин
Рофекоксиб	Виокс
Роцеферин	Цефтриаксон
Роцефин	Цефтриаксон
Рулид	Рокситромицин
Рулицин	Рокситромицин
Рутин	Рутозид
Рутозид	Венорутон, Рутин
Р-цин	Рифампицин
Рэнкс	Ранитидин
Салин	Натрия хлорид
Салициламид	Салициламид
Салициламид	Салициламид
Сандоглобулин	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Санфидипин	Нифедипин
Свечи с эритромицином для детей	Эритромицин
Седакорон	Амиодарон
Седуксен**	Диазоксид**
Сектрал**	Ацебутолол**
Селектол	Целипролол
Селемицин	Амикацин
Сердол	Метопролол
Сетегис	Теразозин
Сибазон**	Диазоксид**

Сиднофарм	Молсидомин
Силденафил	Виагра
Сильведерм	Сульфадиазин
Симвакард	Симвастатин
Симвастатин	Зокор, Симвакард, Симвастатин, Симвор, Симгал, Симло
Симвастатин	Симвастатин
Симвор	Симвастатин
Симгал	Симвастатин
Симло	Симвастатин
Синкумар	Аценокумарол
Синтрадон	Трамадол
Синэрит	Эритромицин
Сиофор 500	Метформин
Сиофор 850	Метформин
Сискор**	Нисолдипин**
Систоприл	Каптоприл
Скенан	Морфин
Солкосерил	Гемодериват из телячьей крови депротеинизированный
СотаГЕКСАЛ	Соталол
Соталекс	Соталол
Соталол	Гилукур, Дароб, Лоритмик, СотаГЕКСАЛ, Соталекс, Соталол, Тахитолол
Соталол	Соталол
Спаздользин для детей	Метамизол натрия
Спирамицин	Ровамицин
Спиреприл	Квадроприл
Спиринолактон	Альдактон, Веро-Спиринолактон, Верошпилактон, Верошпирон
Спониф	Нифедипин
Споридекс	Цефалексин
Стамло	Амлодипин
Стандациллин	Ампициллин
Стерицеф	Цефтриаксон
Стрептаза	Стрептокиназа
Стрептодеказа	Стрептокиназа
Стрептокиназа	Кабикиназа, Стрептаза, Стрептодеказа, Стрептокиназа, Целиаза
Стрептокиназа	Стрептокиназа
Стрепфен	Флурбипрофен
Строфантин К	Строфантин К
Строфантин К	Строфантин К
Строфантин-Г	Убаин

УКАЗАТЕЛИ

Сулиндак	Клиронил
Сульфадиазин	Сильведерм, Сульфазина серебряная соль
Сульфазина серебряная соль	Сульфадиазин
Сумамед	Азитромицин
Сумамед форте	Азитромицин
Сумамецин	Азитромицин
Суппозитории ректальные с анальгином для детей	Метамизол натрия
Сустак-мите	Нитроглицерин
Сустак-форте	Нитроглицерин
Сустонит	Нитроглицерин
Таваник	Левифлоксацин
Тагрэн	Тиклопидин
Тайленол	Парацетамол
Тайленол для младенцев	Парацетамол
Талинолол	Корданум
Талцеф	Цефотаксим
Тамагон	Терфенадин
Тамсулозин	Омник
Тарка	Трандолаприл
Тарцефоксим	Цефотаксим
Тахитолол	Соталол
Теветен	Эпросартан
Телмисартан	Микардис, Прайтор
Тенаксум	Рилменидин
Тенектеплаза*	В РФ не зарегистрирован
Тензиомин	Каптоприл
Теникам	Теноксикам
Теноксикам	Теникам, Теноктил, Тилкотил (Biogal)
Теноктил	Теноксикам
Тенолол	Атенолол
Тенормин	Атенолол
Теразозин	Корнам, Сетегис, Теразозин, Хайтрин
Теразозин	Теразозин
Терапин	Ацетилсалициловая кислота
Теридин	Терфенадин
Теридин форте	Терфенадин
Терфенадин	Бронал, Гистадин, Дэйлерт, Карадонел, Тамагон, Теридин, Теридин форте, Терфенадин 60 Стада международный, Трексил
Терфенадин 60 Стада международный	Терфенадин
Терцеф	Цефтриаксон
Тиакем	Дилтиазем

Тиамин	Тиамин
Тиамин бромид (Витамин В ₁)	Тиамин
Тиамин гидрохлорид	Тиамин
Тиамин хлорид	Тиамин
Тиамин хлорид-рулин	Тиамин
Тиамин хлорид-УВИ	Тиамин
Тиамин хлорида (Витамин В ₁)	Тиамин
Тибицин	Рифампицин
Тиенам	Имипенем/циластатин
Тизим	Цефтазидим
Тиклид	Тиклопидин
Тиклин	Тиклопидин
Тиклопидин	Аклотин, Тагрэн, Тиклид, Тиклин, Тиклопидин-Ратиофарм
Тиклопидин-Ратиофарм	Тиклопидин
Тилкотил (Biogal)	Теноксикам
Тимазид	Зидовудин
Тимазид (Азидотимидин)	Зидовудин
Тимогексал	Тимолол
Тимолол	Арутимол, Глаумол, Глимол, Глукомол лол, Ниолол, Окумед, Окупрес-Е, Окурил, Окутим, Оптимол, Офтан Тимолол, Тимогексал, Тимолол-АКОС, Тимолол-ДИА, Тимолол-ЛЭНС, Тимолол-пос, Тимолол, Тимолола малеат, Тимоптик
Тимолол	Тимолол
Тимолол-АКОС	Тимолол
Тимолол-ДИА	Тимолол
Тимолол-ЛЭНС	Тимолол
Тимолол-пос	Тимолол
Тимолола малеат	Тимолол
Тимоптик	Тимолол
Тинзапарин натрий	Инногеп
Тиротакс	Цефотаксим
Тирофибан	Аграрстат
Толектин**	Толметин**
Толметин**	Толектин**
Тонокардин	Доксазозин
Торадол	Кеторолак
Тороцеф	Цефтриаксон

УКАЗАТЕЛИ

Торасемид*	В РФ не зарегистрирован
Традол	Трамадол
Тразикор**	Оксипреналол**
Трамадол	Адамон лонг 100, Адамон лонг 150, Адамон лонг 200, Адамон лонг 50, Маброн, Синтрадон, Традол, Трамадол, Трамадол Ланнахер, Трамадол Никомед, Трамадол ретард, Трамадол Стада международный, Трамадол-Акри, Трамадол-М, Трамадол-Ратифарм, Трамадол-Словакофарма, Трамадола гидрохлорид, Трамал, Трамал 100, Трамал 50, Трамал ретард, Трамал ретард 100, Трамал ретард 150, Трамал ретард 200, Трамал свечная масса, Трамалгин, Трамолин
Трамадол	Трамадол
Трамадол-Акри	Трамадол
Трамадол Ланнахер	Трамадол
Трамадол-М	Трамадол
Трамадол Никомед	Трамадол
Трамадол-Ратифарм	Трамадол
Трамадол-Словакофарма	Трамадол
Трамадол Стада международный	Трамадол
Трамадол ретард	Трамадол
Трамадола гидрохлорид	Трамадол
Трамал	Трамадол
Трамал 50	Трамадол
Трамал 100	Трамадол
Трамал ретард	Трамадол
Трамал ретард 100	Трамадол
Трамал ретард 150	Трамадол
Трамал ретард 200	Трамадол
Трамал свечная масса	Трамадол
Трамалгин	Трамадол
Трамолин	Трамадол
Трандолаприл	Гоптен, Тарка
Трексил	Терфенадин
Тренпентал	Пентоксифиллин
Трентал	Пентоксифиллин
Трентал 400	Пентоксифиллин
Триаксон	Цефтриаксон
Триам-Ко	Триамтерен
Триампур композитум	Триамтерен
Триамтел	Триамтерен

Триамтерен	Апо-триазид, Веро-Триамтезид, Диазид, Триам-Ко, Триампур композитум, Триамтел, Триамтерен, Фурезис композитум
Триамтерен	Триамтерен
Триксилем	Метотрексат
Тримеперидин	Промедол
Триметазидин	Веро-Триметазидин, Предуктал МВ, Предуктал
Триметилгидразиния пропионат	Милдронат, Милдронат в капсулах 0,25 г, Милдроната раствор для инъекций 10%
Тринитролонг	Нитроглицерин
Тритаце	Рамиприл
Троксевазин	Троксерутин
Троксерутин	Троксевазин, Троксерутин Врамед, Троксерутин Лечива, Троксерутин-МИК
Троксерутин Врамед	Троксерутин
Троксерутин Лечива	Троксерутин
Троксерутин-МИК	Троксерутин
Троксон	Цефтриаксон
Уабаин	Строфантин-Г
Укидан**	Урокиназа**
Улкодин	Ранитидин
Ульран	Ранитидин
Ульфамид	Фамотидин
Ульцеран	Фамотидин
Унипрес	Нитрендипин
Унитиол	Димеркапрол
Унитиол-Ферейн	Димеркапрол
Упсамокс	Амоксициллин
Упсампи	Ампициллин
Упсарин Упса	Ацетилсалициловая кислота
Урапидил**	Эбрантил**
Урегит	Этакриновая кислота
Урокиназа**	Пуроцин, Укидан, Урокиназа
Урокиназа**	Урокиназа**
Фамонит	Фамотидин
Фамосан	Фамотидин
Фамотел	Фамотидин
Фамотидин	Антодин, Апо-Фамотидин, Блокацид, Гастросидин, Квамател, Квамател мини, Лецедил, Ульфамид, Ульцеран, Фамонит, Фамосан, Фамотел, Фамотидин, Фамотидин-ICN, Фамотидин-Акри, Фамоцид

УКАЗАТЕЛИ

Фамотидин	Фамотидин
Фамотидин-ICN	Фамотидин
Фамотидин-Акри	Фамотидин
Фамоцид	Фамотидин
Фастум гель	Кетопрофен
Фелдорал СЕДИКО	Пироксикам
Фелодип	Фелодипин
Фелодипин	Аурунал, Логимакс, Плендил, Фелодип
Фелоран	Диклофенак
Феназон	Антипирин
Фенамон	Нифедипин
Фенигидин	Нифедипин
Фенилбутазон	Бутадион
Фенилин	Фениндион
Фениндион	Фенилин
Фенитоин	Дифенин
Феноболин	Нандролон
Феноксиметилпенициллин	V-Пенициллин Словакофарма, Оспен, Оспен 750, Пенициллин Фау, Пенициллин Фау калиевая соль, Феноксиметилпенициллин, Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм, Феноксиметилпенициллин калия
Феноксиметилпенициллин	Феноксиметилпенициллин
Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм	Феноксиметилпенициллин
Феноксиметилпенициллин калия	Феноксиметилпенициллин
Фенопрофен	Налфон
Фенофибрат	Грофибрат, Липантил 200 М, Нофибал
Фентанил	Дюрогезик, Фентанил
Фентанил	Фентанил
Фентоламин	Регитин, Фентоламина гидрохлорид
Фентоламина гидрохлорид	Фентоламин
Физиотенз	Моксонидин
Финалгель	Пироксикам
Финоптин	Верапамил
Фламерил	Диклофенак
Фламерил К	Диклофенак
Фламерил Ретард	Диклофенак
Флекаинид*	В РФ не зарегистрирован
Флекор-Н	Нифедипин
Флексен	Кетопрофен
Флекситал	Пентоксифиллин

Флемоксин Соллютаб	Амоксициллин
Флолид	Нимесулид
Флувастатин	Лескол, Лескол ЭЛ
Флурбипрофен	Стрепфен
Фозиноприл	Моноприл
Фолиевая кислота	Кислота фолиевая, Фолиевая кислота
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота
Фондапаринукс натрия	Арикстра
Фонурит	Ацетазоламид
Фортадин	Цефтазидим
Фортазим	Цефтазидим
Фортум	Цефтазидим
Фоскарнет натрия	Гефин, Фоскарнет натрия
Фоскарнет натрия	Фоскарнет натрия
Фосфаден	Аденозина фосфат
Фотил	Тимолол
Фрагмин	Далтепарин натрия
Фраксипарин	Надропарин кальция
Фраксипарин Форте	Надропарин кальция
Фромилид	Кларитромицин
Фторцитозин*	В РФ не зарегистрирован
Фунгизон	Амфотерицин В
Фунгилин	Амфотерицин В
Фурезис композитум	Триамтерен
Фуросемид	Лазикс, Фуросемид, Фуросемид Никомед, Фуросемид-Дарница, Фуросемид-Милве, Фуросемид-Н.С., Фуросемид-Ратифарм, Фуросемид-Тева, Фуросемид-Ферейн
Фуросемид	Фуросемид
Фуросемид Никомед	Фуросемид
Фуросемид-Дарница	Фуросемид
Фуросемид-Милве	Фуросемид
Фуросемид-Н.С.	Фуросемид
Фуросемид-Ратифарм	Фуросемид
Фуросемид-Тева	Фуросемид
Фуросемид-Ферейн	Фуросемид
Хайпотен	Атенолол
Хайтрин	Теразозин
Хемацин	Амикацин
Хемомицин	Азитромицин
Хиконцил	Амоксициллин
Хинаприл	Аккупро
Хинидин	Кинидин Дурулес, Хинидина сульфат, Хинипэк

УКАЗАТЕЛИ

Хинидина сульфат	Хинидин
Хинипэк	Хинидин
Хлорид натрия 0,9%	Натрия хлорид
Хлоридин	Пириметамин
Хлорталидон	Оксодолин
Хлофазолин	Клонидин
Холестенорм	Безафибрат
Холестид**	Колестипол**
Холестипол**	Колестипол**
Холетар	Ловастатин
Хотемин	Пироксикам
Хумаглобин	Иммуноглобулин человеческий нормальный
Цезолин	Цефазолин
Целанид	Ланатозид Ц
Целанид кристаллический	Ланатозид Ц
Целанида раствор 0,05%	Ланатозид Ц
Целанида раствор для инъекций 0,02%	Ланатозид Ц
Целебрекс	Целекоксиб
Целекоксиб	Коксиб, Целебрекс
Целиаза	Стрептокиназа
Целипрес	Целипролол
Целипрол	Целипролол
Целипролол	Селектол, Целипрес, Целипрол
Цетакс	Цефотаксим
Цефабол	Цефотаксим
Цефадроксил	Биодроксил, Цефадроксил Ватхэм
Цефадроксил Ватхэм	Цефадроксил
Цефазолин	Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, РефлинТотацеф, Цезолин, Цефазолин, Цефазолин «Биохеми», Цефазолин Ватхэм, Цефазолин натрий, Цефазолин натрия, Цефазолин натрия стерильный, Цефазолин-АКОС, Цефазолин-КМП, Цефазолин-Тева, Цефазолина натриевая соль, Цефазолина натриевая соль кристаллическая стерильная, Цефазолина натриевая соль стерильная, Цефамезин, Цефезол
Цефазолин	Цефазолин
Цефазолин «Биохеми»	Цефазолин
Цефазолин Ватхэм	Цефазолин
Цефазолин натрий	Цефазолин

Цефазолин натрия стерильный	Цефазолин
Цефазолина натриевая соль	Цефазолин
Цефазолина натриевая соль кристаллическая стерильная	Цефазолин
Цефазолина натриевая соль стерильная	Цефазолин
Цефазолин-АКОС	Цефазолин
Цефазолин-КМП	Цефазолин
Цефазолин-Тева	Цефазолин
Цефаклен	Цефалексин
Цефаксон	Цефтриаксон
Цефалексин	Оспексин, Палитрекс, Споридекс, Цефаклен, Цефалексин, Цефалексин-АКОС, Цефалексин-ПНИТИА, Цефалексин-Тева, Цефалексин-Ферейн, Цефалексина натриевая соль
Цефалексин	Цефалексин
Цефалексин-АКОС	Цефалексин
Цефалексин-ПНИТИА	Цефалексин
Цефалексин-Тева	Цефалексин
Цефалексин-Ферейн	Цефалексин
Цефалексина натриевая соль	Цефалексин
Цефалотин	Цефалотин-АКОС, Цефалотина натриевая соль, Цефалотина натриевая соль стерильная
Цефалотин-АКОС	Цефалотин
Цефалотина натриевая соль	Цефалотин
Цефалотина натриевая соль стерильная	Цефалотин
Цефамезин	Цефазолин
Цефантрал	Цефотаксим
Цефатрин	Цефтриаксон
Цефезол	Цефазолин
Цефекон Д	Парацетамол
Цефзид	Цефтазидим
Цефограм	Цефтриаксон
Цефосин	Цефотаксим
Цефотаксим	Дуатакс, ИнтраТаксим, Кефотекс, Клафобрин, Клафоран, Лифоран, Оритаксим, Талцеф, Тарцефоксим, Тиротакс, Цетакс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим, Цефотаксим натрия стерильный, Цефотаксим-КМП, Цефотаксима натриевая соль, Цефотаксима натриевая соль стерильная, Цефтакс
Цефотаксим	Цефотаксим
Цефотаксим-КМП	Цефотаксим
Цефотаксим натрия стерильный	Цефотаксим
Цефотаксима натриевая соль стерильная	Цефотаксим
Цефотаксима натриевая соль	Цефотаксим

УКАЗАТЕЛИ

Цефсон	Цефтриаксон
Цефтазидим	Биотум, Вицеф, Кефадим, Орзид, Тизим, Фортадин, Фортазим, Фортум, Цефзид, Цефтазидим, Цефтазидим для инъекций, Цефтазидим натрия карбонат стерильный, Цефтазидим-АКОС, Цефтазидима пентагидрат, Цефтидин
Цефтазидим	Цефтазидим
Цефтазидим-АКОС	Цефтазидим
Цефтазидим для инъекций	Цефтазидим
Цефтазидим натрия карбонат стерильный	Цефтазидим
Цефтазидима пентагидрат	Цефтазидим
Цефтакс	Цефотаксим
Цефтидин	Цефтазидим
Цефтриабол	Цефтриаксон
Цефтриаксон	Азаран, Биотраксон, Ифицеф, Лендацин, Лифаксон, Мегион, Медаксон, Офрамакс, Роцеферин, Роцефин, Стерицеф, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Цефаксон, Цефатрин, Цефограм, Цефсон, Цефтриабол, Цефтриаксон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон-ПНИТИА, Цефтриаксон Протех, Цефтриаксон натрия стерильный, Цефтриаксона натриевая соль, Цефтриаксона натриевая соль стерильная
Цефтриаксон	Цефтриаксон
Цефтриаксон-АКОС	Цефтриаксон
Цефтриаксон-КМП	Цефтриаксон
Цефтриаксон-ПНИТИА	Цилазаприл
Цефтриаксон Протех	Цефтриаксон
Цефтриаксон натрия стерильный	Цефтриаксон
Цефтриаксона натриевая соль	Цилазаприл
Цефтриаксона натриевая соль стерильная	Цилазаприл
Цефтрон	Цилазаприл
Цефуроксим	Аксетин, Зинацеф, Зиннат, Кетоцеф, Суперо, Цефуксим, Цефурабол, Цефуроксима натриевая соль, Цефуроксима натриевая соль стерильная
Цикловир	Ацикловир
Цикловирал СЕДИКО	Ацикловир
Циклофосфамид	Циклофосфамид
Циклофосфамид	Циклофосфамид, Циклофосфан, Циклофосфан-ЛЭНС быстросрастворимый, Цитоксан, Эндоксан

Циклофосфан	Циклофосфамид
Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый	Циклофосфамид
Цилазаприл	Инхибейс
Цимевен	Ганцикловир
Цинт	Моксонидин
Ципрофибрат	Липанор
Цитивир	Ацикловир
Цитоксан	Циклофосфамид
Эбрантил**	Урапидил**
Эгилек	Метопролол
Эгилек Ретард	Метопролол
Эдицин	Ванкомицин
Эднит	Эналаприл
Экибар	Метилдопа
Экодипин	Нифедипин
Экстенциллин	Бензатина бензилпенициллин
Экстракт, полученный из тела пиявок	Бивалирудин (гирулог) (синтетический пептид)
Эльдерин**	Этодолак**
Элькап	Левокарнитин
Эмзек	Метопролол
Эназил	Эналаприл
Эналакор	Эналаприл
Эналаприл	Берлиприл 5, Вазопрен, Веро-Эналаприл, Инворил, Кальпирен, Корандил, Миниприл, Миоприл, Нормап্রেсс, Рениприл, Ренитек, Эднит, Эназил, Эналакор, Эналаприл, ЭналаприлГЕКСАЛ, Эналаприл-ICN, Эналаприл-Акри, Энам, Энап, Энаприл, Энаренал, Энафарм, Энафрил, Энвас, Энвиприл, Энприл, Энрил
Эналаприл	Эналаприл
ЭналаприлГЕКСАЛ	Эналаприл
Эналаприл-ICN	Эналаприл
Эналаприл-Акри	Эналаприл
Эналаприлат	Энап
Энам	Эналаприл
Энап	Эналаприл
Энап	Эналаприлат
Энаприл	Эналаприл
Энаренал	Эналаприл
Энафарм	Эналаприл
Энафрил	Эналаприл
Энвас	Эналаприл
Энвиприл	Эналаприл

УКАЗАТЕЛИ

Эндоксан	Циклофосфамид
Энкаинид*	В РФ не зарегистрирован
Эноксапарин натрий	Клексан
Энприл	Эналаприл
Энрил	Эналаприл
Эомицин	Эритромицин
Эпинефрин	Адреналин, Адреналина гидротартрат, Адреналина гидрохлорид, Эпинефрина битартрат
Эпинефрина битартрат	Эпинефрин
Эпросартан	Теветен
Эпситрон	Каптоприл
Эптифибатид	Интегрилин
Эразон	Пироксикам
Эремфат	Рифампицин
Эремфат 600	Рифампицин
Эритромицин	Свечи с эритромицином для детей, Синэрит, Эомицин, Эритромицин, Эритромицин-АКОС, Эритромицин- Тева, Эритромицина фосфат, Эрифлюид
Эритромицин	Эритромицин
Эритромицин-АКОС	Эритромицин
Эритромицин-Тева	Эритромицин
Эритромицина фосфат	Эритромицин
Эрифлюид	Эритромицин
Эсмолол	Бревиблок
Эстулик	Гуанфацин
Этакриновая кислота	Урегит
Этализин	Карбэтоксиаминодиэтиламино- пропионилфенотиазин
Этил бискумацетат	Неодикумарин
Этифенак	Диклофенак
Этмозин	Морацизин
Этодолак**	Эльдерин**
Эутирокс	Левотироксин
Эфокс 20	Изосорбида моонитрат
Эфокс лонг	Изосорбида моонитрат
Эффералган	Парацетамол
Эффералган Максимум	Парацетамол
Юмеран	Диклофенак
Юнидокс Солютаб	Доксициклин

Указатель таблиц

РАЗДЕЛ I

Таблица 1.1.	Основные свойства используемых в клинике β -блокаторов	33
Таблица 1.2.	Влияние различных β -блокаторов на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Метаанализ данных о 54 234 больных	35
Таблица 1.3.	Суточные дозы β -блокаторов, используемых при СН	37
Таблица 2.1.	Классификация антагонистов кальция	42
Таблица 2.2.	Характеристика новых лекарственных форм антагонистов кальция	42
Таблица 2.3.	Триггерное влияние антагонистов кальция на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатно-адреналовую системы	43
Таблица 2.4.	Влияние антагонистов кальция на почечную гемодинамику (в %)	44
Таблица 2.5.	Тканевая селективность антагонистов кальция	45
Таблица 2.6.	Фармакологические эффекты антагонистов кальция	45
Таблица 2.7.	Сравнительная фармакокинетика антагонистов кальция	46
Таблица 2.8.	Фармакокинетические и фармакодинамические показатели стабильности гемодинамического (гипотензивного) действия антагонистов кальция	47
Таблица 2.9.	Показания к назначению антагонистов кальция	48
Таблица 2.10.	Противопоказания для назначения антагонистов кальция	48
Таблица 2.11.	Частота (%) побочных эффектов антагонистов кальция	49
Таблица 2.12.	Лекарственные взаимодействия антагонистов кальция	50
Таблица 3.1.	Основные фармакокинетические параметры ингибиторов АПФ	57
Таблица 3.2.	Продолжительность фармакологического действия и особенности назначения ингибиторов АПФ	58
Таблица 4.1.	Сравнение влияния блокаторов рецепторов АТ II и ингибиторов АПФ на РААС	67
Таблица 4.2.	Классификация блокаторов рецепторов АТ II	68
Таблица 4.3.	Индекс Т/Р блокаторов рецепторов АТ II	69
Таблица 4.4.	Эффекты, оказываемые на почки ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов АТ ₁	69
Таблица 4.5.	Сравнительная фармакокинетика блокаторов рецепторов АТ ₁	71
Таблица 4.6.	Клинически значимые изменения фармакокинетики и необходимость коррекции режима дозирования при нарушениях функций почек и печени	72
Таблица 4.7.	Лекарственные взаимодействия блокаторов рецепторов АТ ₁	74
Таблица 5.1.	Основные фармакокинетические параметры ЛС центрального действия	78
Таблица 5.2.	Лекарственные взаимодействия с ЛС центрального действия	80
Таблица 5.3.	Основные фармакокинетические параметры ЛС центрального действия	82
Таблица 6.1.	Фармакокинетические параметры вазодилататоров прямого действия	84
Таблица 7.1.	Локализация и функции α_1 -адренорецепторов	89
Таблица 7.2.	Сравнительная характеристика гемодинамических эффектов α - и β -блокаторов	90
Таблица 7.3.	Метаболические эффекты гипотензивных ЛС у больных артериальной гипертонией	91
Таблица 7.4.	Сравнительная фармакокинетика α_1 -блокаторов	92
Таблица 9.1.	Характеристика основных групп диуретиков	99
Таблица 9.2.	Некоторые фармакокинетические показатели петлевых диуретиков	101

УКАЗАТЕЛИ

Таблица 9.3.	Некоторые фармакокинетические показатели тиазидных и тиазидоподобных диуретиков	104
Таблица 9.4.	Некоторые фармакокинетические характеристики калийсберегающих диуретиков ..	110
Таблица 10.1.	Классификация нитратов по продолжительности действия	116
Таблица 11.1.	Фармакокинетические свойства СГ	127
Таблица 11.2.	Скорость развития эффектов и продолжительность действия СГ	129
Таблица 11.3.	Фармакокинетическое взаимодействие	134
Таблица 12.1.	Сердечно-сосудистые эффекты стимуляции различных адренергических рецепторов	136
Таблица 12.2.	Фармакокинетические параметры некоторых симпатомиметиков	137
Таблица 13.1.	Классификация ААС по Е.М. Vaughan Williams в модификации B.N. Singh и D.C. Harrison (1987)	140
Таблица 13.2.	Основные фармакокинетические параметры ААС	147
Таблица 14.1.	Наиболее изученные антикоагулянты прямого действия	151
Таблица 14.2.	Фармакологические свойства широко используемых антитромбоцитарных ЛС для приема внутрь	153
Таблица 14.3.	Номограмма подбора дозы НФГ с использованием относительных изменений АЧТВ	156
Таблица 14.4.	Тромбоцитопения, вызванная гепарином	159
Таблица 14.5.	Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов	163
Таблица 14.6.	Основные области клинического применения низкомолекулярных гепаринов	165
Таблица 14.7.	Сравнительная характеристика гепарина и фондапаринукса натрия	167
Таблица 14.8.	Сравнительная характеристика ингибиторов тромбина прямого действия, одобренных для широкого использования	169
Таблица 14.9.	Фармакологические свойства антикоагулянтов непрямого действия	171
Таблица 14.10.	Показания к использованию производных тиенопиридина	181
Таблица 14.11.	Фармакологические свойства используемых блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	184
Таблица 14.12.	Показания к применению блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	185
Таблица 14.13.	Сравнительная характеристика наиболее распространенных фибринолитических препаратов	189
Таблица 16.1.	Особенности фармакокинетики НПВС	215
Таблица 16.2.	Относительный риск развития побочных реакций на НПВС	217
Таблица 16.3.	Лекарственное взаимодействие НПВС	219
Таблица 17.1.	Фармакокинетические параметры некоторых наркотических анальгетиков	223
Таблица 18.1.	Фармакологическая активность флеботропных средств	228

РАЗДЕЛ II

Таблица 20.1.	Оценка вероятности наличия взаимосвязи между недавно появившимися признаками и симптомами и обострением ИБС	253
Таблица 22.1.	Классификация гиперлипидемий	280
Таблица 25.1.	Классификация типов массы тела по ИМТ и риск развития связанных с ожирением заболеваний	344
Таблица 27.1.	Обобщенные показатели эффективности (в %) постоянной профилактической антиаритмической терапии	399
Таблица 28.1.	Риск развития ТЭ у пациентов с ФП без поражения клапанного аппарата сердца ...	405

Таблица 28.2.	Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с ФП	408
Таблица 33.1.	Информативность трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ в диагностике ИЭ	490
Таблица 33.2.	Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита при отрицательном результате бактериологического исследования	499
Таблица 35.1.	Эпидемиология системных васкулитов	518
Таблица 35.2.	Наиболее часто встречающиеся формы системных васкулитов	518
Таблица 35.3.	Показания к проведению пульс-терапии	522
Таблица 35.4.	Общая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов	524
Таблица 35.5.	Диагностические критерии УП	529
Таблица 35.6.	Диагностические критерии синдрома Черджа—Стросса	542
Таблица 36.1.	Риск развития тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в отсутствие профилактики	567

Указатель рисунков

РАЗДЕЛ I

Рисунок 3.1.	Механизм активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	53
Рисунок 3.2.	Последствия активации рецепторов ангиотензина II	54
Рисунок 4.1.	Пути образования ангиотензина II	66
Рисунок 5.1.	Механизм действия ДС центрального действия	76
Рисунок 6.1.	Последствия гемодинамических эффектов артериальных вазодилататоров и основные подходы к коррекции обусловливаемых ими побочных эффектов	84
Рисунок 16.1.	Метаболизм арахидоновой кислоты	213

РАЗДЕЛ II

Рисунок 19.1.	Исследования для оценки степени нарушений коронарного кровотока и резервов его компенсации	234

Указатель реферативных обзоров

Рениприл ГТ — новый эффективный и экономически доступный отечественный препарат в арсенале антигипертензивных средств	63
Нитроглицерин — 125 лет в медицинской практике	124
Кардиостатин : новый отечественный препарат для лечения гиперхолестеринемии и профилактики атеросклеротических осложнений	199
Применение ингибитора АПФ Диротона (лизиноприла) для лечения пациентов с артериальной гипертонией	307
Небилет для лечения артериальной гипертонии: клиническая фармакология и клиническая эффективность	309
Энам — препарат выбора при осложненной и неосложненной артериальной гипертонии	312
Клинико-фармакологическая характеристика соталола (СотаГЕРСАЛА®) и его эффективность	401
Применение цитопротектора Милдроната в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью	429

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Том VI

Научное издание

**Чазов Евгений Иванович,
Беленков Юрий Никитич,
Борисова Елена Олеговна
Гогин Евгений Евгеньевич и др.**

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Сдано в набор 15.06.04. Подписано в печать 17.09.04.

Бум. офсетная. Формат 70x100/16. Гарнитура «Journal». Печать офсетная.

Усл.-печ. л. 78,7. Уч.-изд. л. 88,7. Тираж 10 000 экз. (второй завод — 5000 экз.). Заказ 3630.

ЗАО «Издательство «Литтерра». 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, <http://www.litterra.ru>.

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости», 105005, Москва, ул. Фридриха Энгельса, 46



СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Редакционный совет серии:

Ю.Б. Белоусов, председатель	И.Н. Денисов	В.А. Насонова
А.А. Баранов	Е.А. Егоров	В.И. Покровский
Г.М. Барер	В.Т. Ивашкин	В.С. Савельев
Ю.Н. Беленков	Ю.А. Крестинский	Г.А. Самсыгина
Б.С. Брискин	А.А. Кубанова	В.Н. Серов
А.А. Бунятян	В.И. Кулаков	Г.И. Сторожаков
А.Л. Верткин	М.В. Леонова	Е.И. Чазов
Н.Н. Володин	М.Р. Личиницер	А.Г. Чучалин
А.И. Вялков	Н.А. Лопаткин	Ю.Л. Шевченко
Б.Р. Гельфанд	В.А. Мефодовский	В.П. Яковлев
Е.И. Гусев	С.Н. Мосолов	С.В. Яковлев
И.И. Дедов	Н.А. Мухин	
	Е.Л. Насонов	

Вышли из печати:

- Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
- Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
- Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний
- Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
- Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
- Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Том 7. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии

Выходят в 2005—2006 гг.:

Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем

Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний

Рациональная фармакотерапия в урологии

Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ

Рациональная фармакотерапия в нефрологии

Рациональная фармакоанестезиология

Рациональная противоопухолевая фармакотерапия

Рациональная фармакотерапия критических состояний

Рациональная фармакотерапия в неврологии

Рациональная фармакотерапия психических расстройств

Рациональная фармакотерапия детских заболеваний

Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛИТТЕРРА» ВЫСЫЛАЕТ КНИГИ СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» на территории РФ по ПОЧТЕ
(просьба заполнять печатными буквами; * отмечены поля, обязательные для заполнения)

КУПОН-ЗАКАЗ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ (ОПЛАТА КНИГ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ НА ПОЧТЕ):

*Ф.И.О. (полностью) _____

*Адрес, по которому высылать книги (_____)
индекс

Специализация _____ Стаж, лет _____ Должность _____

Место работы _____ Контактный телефон (_____)
код города

КУПОН-ЗАКАЗ С ОПЛАТОЙ ПО БЕЗНАЛИЧНОМУ РАСЧЕТУ (КНИГИ ВЫСЫЛАЮТСЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПОСЛЕ ОПЛАТЫ СЧЕТА):

*Полное название организации _____ *ИНН организации _____

*Адрес, по которому высылать книги (_____)
индекс

*Ф.И.О. контактного лица полностью _____

*Контактный телефон (_____) *Факс _____
код города

Отметьте необходимое количество книг:

☐ том 1 ☐ том 2 ☐ том 3 ☐ том 4 ☐ том 5 ☐ том 6 ☐ том 7

Цена (включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): том 1 — 235 руб., том 3 — 350 руб., тома 2,4,5,6,7 — по 400 руб.

Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственного средства (ЛС)

Наименование медицинского учреждения

Почтовый адрес, телефон, факс медицинского учреждения

Ф.И.О. отправителя

I. Информация о больном

Ф.И.О.	Возраст (полных лет)	Пол

Исход НПР (отметить)

A. Выздоровление без последствий	B. Выздоровление с последствиями	C. Без перемен
D. Смерть в результате приема ЛС	E. Смерть, возможно, связана с ЛС	F. Причина смерти не известна

Описание НПР (включая данные лабораторных и др. исследований)

II. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

Торговое название				
Международное непатентованное название				
Название ингредиентов				
Фирма-производитель				
Разовая доза	Суточная доза	Частота приема	Способ введения	
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?		Да	Нет	Не известно
Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС?		Да	Нет	Не известно

Показания к назначению ПЛС

Даты назначения

Начало терапии (указать)			Конец терапии (указать)		
день	месяц	год	день	месяц	год

Продолжительность терапии до начала НПР (указать)

день	месяц	год

III. Сопутствующие ЛС и анамнез**Сопутствующие ЛС и показания к их назначению (исключая ЛС для коррекции НПР)**

Названия ЛС	Дозы	Сроки назначения

Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки)**IV. Меры коррекции НПР****Коррекция применения ЛС, вызвавшего НПР (отметить)**

A. Отмена ЛС	B. Снижение дозы ЛС	C. Без коррекции

Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применялись)**Отмена сопутствующих ЛС (какие ЛС отменены)****V. Другие особенности клиники, лечения, исход**_____
Дата заполнения_____
Подпись врача

Извещение следует направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств и/или Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств:

почтовый адрес: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8

телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44

факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09