

Рофеев М.Ш., Ибадова Д.Н.,
Хайдарова А.Ю., Мурадова Р.Р.,
Бобокүлов Ф.А., Закиева М.М.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М);
СФ (директор - проф. Ахмедов Ю.М.) РНЦЭМ

Принципы выбора лекарственных средств, понижающих тонус сосудов. Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата или сочетаний препаратов в основном определяют следующие факторы:

Нозологическая форма заболевания; Состояние функций миокарда; Сопутствующие заболевания; Выраженность побочных эффектов; Функциональное состояние органов выведения; Метаболизм.

Выбор препаратов при АГ. Лечение вторичной артериальной гипертензии заключается, прежде всего, в терапии основного заболевания. ЛС с гипотензивным действием применяют для самостоятельной терапии.

Тактика лечения эссенциальной артериальной гипертензии зависит от уровня АД и степени риска сердечно-сосудистых осложнений, при этом учитывают следующие факторы риска:

Таблица 1

Взаимосвязь между величиной АД, степенью риска сердечно-сосудистых осложнений и стратегий лечения АГ

АД, мм рт.ст.	Отсутствие факторов риска, заболеваний сердца и сосудов или органов-мишеней	Наличие хотя бы одного фактора риска (кроме сахарного диабета) Отсутствие заболеваний сердца и сосудов или поражения органов-мишеней	Наличие заболевания сердца и сосудов, поражения органов-мишеней или сахарного диабета: наличие или отсутствие других факторов риска
Высокое нормальное (130-139/85-89)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Медикаментозное лечение
1- я степень артериальной гипертензии (140-159/90-99)	Низкая степень развития осложнений. Изменение образа жизни (до 12 мес)	Умеренная степень развития осложнений. Изменение образа жизни (до 6 мес)	Высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение
2- я степень артериальной гипертензии(160-179/100-109)	Умеренная степень развития осложнений. Медикаментозное лечение	Высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение
3- я степень артериальной гипертензии(более 160/110)	Высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение	Очень высокая степень развития осложнений. Медикаментозное лечение

Возраст (мужчины старше 55-лет, женщины старше 65-лет); курение; содержание общего ХС (более 6,6 ммоль/л); преждевременное развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе;

Основная цель лечения - нормализация АД при отсутствии (или незначительных) нежелательных лекарственных реакций. При низкой степени риска развития осложнений лечение начинают с изменения образа жизни больного и питания (что рекомендовано всем больным с артериальной гипертензией независимо от её тяжести). Необходимо по возможности устранить факторы риска. Если у больного с малой вероятностью развития осложнений эти мероприятия не приводят к нормализации АД в течение 6-12 мес, необходимо назначение ЛС. При наличии высокой степени риска развития осложнений артериальной гипертензии лекарственную терапию следует начать немедленно. Лечение начинают с назначения одного лекарственного препарата в минимальной суточной дозе (кроме больных с тяжелой артериальной гипертензией, а также неэффективности предшествующей терапии). В дальнейшем одновременно следует добавлять не менее

одного нового ЛС. Применение новых препаратов следует начинать с низких доз, цель каждого очередного этапа лечения — снижение уровня АД на 5-10 мм рт.ст. Если АД не снижается до желаемого уровня, постепенно повышает дозу или присоединяют новое ЛС. Неэффективные ЛС и препараты, вызывающие нежелательные реакции, следует отменить. На всех этапах лечения следует избегать водной нагрузки (назначают диету с низким

содержанием поваренной соли, при необходимости - диуретики). Первый прием антигипертензивных препаратов следует производить сразу после пробуждения больного или 4 ч утра (если больной проснулся раньше). Единых рекомендаций о том, с каких именно средств следует начинать лечение, не существует. Выбор ЯС зависит от возраста больного, пола и наличия сопутствующих заболеваний, наиболее часто назначают диуретики, Р-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, а больным пожилого возраста - блокаторы медленных кальцевых каналов. При тяжёлом течении артериальной гипертензии и неэффективности монотерапии применяют следующие комбинации ЛС.

Диуретик с Р-адреноблокатором; диуретик с ингибитором АПФ; блокатор медленных кальцевых каналов (дигидропиридинового ряда) р-адреноблокатором; блокатор медленных кальцевых каналов с ингибитором АПФ; а1-адреноблокатор с р-адреноблокатором; блокатор медленных кальцевых каналов с диуретиком и р-адреноблокатор с ингибитором АПФ (менее эффективны).

При гипертоническом кризе необходимо проведение неотложной терапии, так как резкое повышение диастолического давления создаёт угрозу нарушения мозгового кровообращения. Лечение этого состояния следует с сублингвального приёма нитроглицерина (0,5 мг) или клофелина (0,1-0,2 мг), или каптоприла (25-50 мг) или нифедипина (10-20 мг). Следует учитывать, что при сублингвальном применении клофелин, нифедипин или каптоприл могут вызвать резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения особенно у пожилых больных. При недостаточной эффективности перечисленных ЯС или необходимости быстрого снижения АД (например, при отеке лёгких или

возникновении при гипертоническом кризе приступа стенокардии) применяют в/в нитропруссид натрия (0,5-10 мкг/кг/мин), нитроглицерин (5-100 мкг/мин) или магния сульфат (5-10-20 мл 25% р-ра медленно). Для уменьшения ОЦК часто используют петлевые диуретики (например, фуросемид). При гипертоническом кризе, развившемся на фоне почечной недостаточности, применяют ЯС. одновременно расширяющие сосуды, уменьшающие гипervолемию и усиливающие почечный кровоток (гидралазин, метил-допу).

При лечении больных с гипертоническим кризом следует помнить, что быстрое снижение АД может провоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения.

Выбор препаратов при стенокардии напряжения. Основные задачи лечения стенокардии - купирование приступов стенокардии, предупреждение приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда либо уменьшение их частоты и выраженности, вторичная профилактика ИБС и улучшение прогноза жизни, улучшение качества жизни.

Таблица 2

Рекомендации ВОЗ (1999) при выборе ЛС для лечения артериальной гипертензии

Группа ЛС	Установленные показания	Возможные показания	Противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, изолированная систолическая артериальная гипертензия	Сахарный диабет*, остеопороз	Подагра	Дислипидемия, почечная недостаточность
Р-адреноблокаторы	Стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, тахикардия	Хроническая сердечная недостаточность, беременность, сахарный диабет**, мигрень, предоперационная подготовка, гипертиреоз	Бронхиальная астма, обструктивные болезни лёгких, нарушение внутрисердечной проводимости	Дислипидемия, занятия спортом, заболевания периферических сосудов, депрессия, хроническая сердечная недостаточность
Блокаторы медленных кальцевых каналов	Стенокардия, пожилой возраст, изолированная систолическая артериальная гипертензия	Заболевания периферических артерий, мигрень, тахикардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, вызванная приёмом цефалоспоринов.	Нарушение проводимости	Хроническая сердечная недостаточность

		сахарный диабет с протеинурией		
Ингибиторы АПФ	Хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, нефропатия	Почечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
α-адреноблокаторы	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе		Ортостатическая артериальная гипертензия
Антагонисты рецепторов 2 ангиотензина II	Непереносимость ингибиторов АПФ (кашель)	Хроническая сердечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	

Для купирования приступов стенокардии применяют нитроглицерин (сублингвально), изосорбида динитрат (в виде спрея).

Большинство лекарственных форм антиангинальных препаратов применяют для предупреждения приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Некоторые препараты можно использовать как для профилактики приступов, так и лечения стенокардии.

Для вторичной профилактики стенокардии и улучшения прогноза заболевания можно назначить Р-адреноблокаторы и, возможно, верапамил. Доказанные сведения о роли нитратов во вторичной профилактике ИБС и значение их для прогноза жизни отсутствуют. Необходимо также по возможности устранить факторы, провоцирующие приступы стенокардии, например гипоксемию, тиреотоксикоз, анемию, инфекции, а также изменить образ жизни (избегать эмоциональных и физических перегрузок, ограничить потребление алкоголя, курение). Дополнительно необходимо воздействовать на факторы риска ИБС (при артериальной гипертензии - стабилизация показателей АД, при ожирении - снижение массы тела и коррекция нарушений липидного и углеводного обмена).

Длительное лечение стенокардии предусматривает применение ацетилсалициловой кислоты и р-

адреноблокаторов. Дополнительно (при неэффективности или непереносимости Р-адреноблокаторов) можно назначить пролонгированные нитраты и/или блокаторы медленных кальциевых каналов.

Выбор препаратов при безболевых эпизодах ишемии миокарда. Тактика лечения зависит от результатов проб с физической нагрузкой, суточного мониторирования ЭКГ. При редких безболевых эпизодах ишемии миокарда и хорошей переносимости физических нагрузок рекомендованы устранение основных факторов риска и уменьшение объема физических нагрузок. При частых эпизодах, возникающих при средних и малых физических нагрузках, назначают антиангинальные (предпочтительно Р-адреноблокаторы пролонгированного действия) под контролем состояния больного и после физической нагрузки.

Выбор препаратов при инфаркте миокарда. Неотложная помощь при инфаркте миокарда направлена на устранение боли, восстановление коронарного кровотока, ограничение размеров области некроза, предупреждение ранних осложнений, прежде всего аритмий.

Таблица 3

Рекомендации по лечению стенокардии (Американский колледж кардиологов, Американская ассоциация сердца, 1999)

КЛАСС I. Полезность/эффективность вмешательства доказана или не вызывает сомнения у экспертов

Ацетилсалициловая кислота при отсутствии противопоказаний (80-325 мг/сут).

При отсутствии противопоказаний лечение начинают с р-адреноблокаторов как при наличии, так и при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе.

При наличии противопоказаний к назначению Р-адреноблокаторов лечение начинают с блокаторов медленных кальциевых каналов или длительно действующих нитратов.

Если терапия Р-адреноблокаторами недостаточно эффективна, дополнительно назначают блокаторы медленных кальциевых каналов или нитраты.

Если р-адреноблокаторы вызывают выраженные нежелательные реакции, их заменяют блокаторами медленных кальциевых каналов или нитратами.

Нитроглицерин под язык или в виде спрея для купирования приступов стенокардии.

Гиполипидемическая терапия у больных ИБС при концентрации ХС ЛПНП 130 мг/дл и выше

КЛАСС II. Полезность/эффективность вмешательства убедительно не доказана или мнение экспертов неоднозначны **Класс**

IIa. Больше данных в пользу полезности/эффективности.

Клопидогрел при наличии абсолютных противопоказаний к назначению ацетилсалициловой кислоты.

Длительно действующие недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) в качестве средств первого ряда вместо 0-адреноблокаторов. Гиполипидемическая терапия у больных ИБС при концентрации ХС ЛПНП 100-129 мг/дл.

Класс IIb. Данные, подтверждающих полезность/эффективность, недостаточна.

Применение варфарина в дополнение к ацетилсалициловой кислоте

КЛАСС III. Вмешательство неэффективно или бесполезно

Дипирадамол

Тактика оказания помощи зависит от времени, прошедшего от начала болевого приступа. Лечение следует начинать с подачи кислорода через носовые катетеры. Назначают нитроглицерин (сублингвально), ацетилсалициловую кислоты (внутрь), а при сохранение болей — наркотические анальгетики. При обширном инфаркте передней стенке желудочка, сопутствующей артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, продолжающихся болях при усилении признаков ишемии миокарда применяют нитроглицерин или изсорбида динитрат в/в. При наличии показаний проводят фибринолитическую терапию.

В первые сутки необходимо ограничение двигательной активности, введение препаратов гепарина, внутривенная инфузия нитроглицерина в течение 24-48 ч (при отсутствии артериальной гипотензии и/или нарушений ЧСС), внутривенное введение 0-адреноблокаторов (если ЧСС не мене 50 в минуту, систолическое АД не ниже 100 мм рт.ст., отсутствуют признаки АВ-блокады, отёка легких, бронхоспазма) под контролем АД и ЧСС, назначение ингибиторов АПФ (при отсутствии артериальной гипотензии). При наличии артериальной гипотензии или шока применяют препараты с положительным инотропным действием. Во время стационарного лечения необходим прием ацетилсалициловой кислоты, 0-адрено-блокатора, ингибитора АПФ.

Выбор препаратов при нестабильной стенокардии. Лечение зависит от тяжести состояния больного и наличия факторов риска развития инфаркта миокарда. Лечение нестабильной проводят в условиях стационара. Быстродействующие лекарственные формы нитратов назначают сублингвально или в/в. При болях, не купируемых нитратами в течение 20, показано внутривенное введение наркотических анальгетиков. При отсутствии противопоказаний назначают 0-адренобло-каторы сначала в/в с последующим переходом на прием поддерживающих доз внутрь (при высокой степени риска развития инфаркта миокарда) или сразу перорально. Ацетилсалициловую кислоту предпочтительно комбинировать с препаратом гепарина (под контролем частичного тромбопластинового времени). Дополнительное назначение блокаторов медленных кальциевых каналов показано при ишемии, рефрактерной к лечению 0-адреноблокаторами, а также больным с вариантной стенокардией, артериальной гипертензией. Проведение тромболитической терапии не показано пациентам без острого подъёма сегмента ST.

При стабильных показателях гемодинамики и отсутствие признаков ишемии миокарда в течение 24 ч можно перейти на неинтенсивную медикаментозную терапию - лекарственные препараты назначают внутрь или трансдермально.

Алгоритм выбора бронхорасширяющих лекарственных средств. Для купирования редких приступов бронхоспазма любого генеза обычно назначают ингаляции 0-адреностимуляторов короткого действия.

Для купирования и профилактики приступов бронхоспазма применяют комбинированные бронхорасширяющие препараты в ингаляциях, например инатропия бромид + фено- терол (беродуал, беродуал Н), фенотерол + кромоглициева кислота (дитек). Бронхорасширяющее действие беродуала после однократной ингаляции начинается через 15 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается 6 ч (дитска - до 5-6 ч).

При учащении приступов (1-2 в неделю) или появлении ночных приступов удушья, даже редких (1-2 раза в месяц), назначают 02-адреностимуляторы короткого действия или пролонгированные препараты теофиллина. В дальнейшем 02-адреностимуляторы короткого действия применяют лишь для купирования приступов удушья при любой тяжести бронхиальной астмы, а В2-адреностимуляторы длительного действия и препараты теофиллина (в виде монотерапии, а чаще в сочетании, например, с ингаляционными глюкокортикоидами, кромоглициевой кислотой) - для профилактического лечения.

Для купирования тяжелых приступов бронхиальной астмы и астматического статуса 02-адреностимуляторы (сальбутамол, фенотерол), инатропия бромид + фенотерол применяют через небулайзеры.

Внутривенно аминофиллин можно применять для купирования тяжелых и затянувшихся приступов удушья (астматического статуса).

м-Холиноблокатор или его комбинация с 02-адреностимулятором (например, инатропия бромид + фенотерол) в виде ингаляций из до

зирующего баллончика или в виде раствора через небулайзер чаще применяют при хроническом обструктивном бронхите. При этом заболевании возможно также применение β_2 -адреностимуляторов длительного действия и препаратов теофиллина.

Контроль за эффективностью и безопасностью. Оценка динамики клинического состояния: купирование приступа удушья, начало и длительность улучшения функции внешнего дыхания, отхождение мокроты, уменьшение одышки; данные физикального обследования больных и лёгочных функциональных тестов после однократного и длительного применения ЛС.

1. Коррекция режима дозирования теофиллина по его концентрации в сыворотке крови. Для длительного эффективного и безопасного лечения препарат назначают в суточной дозе, необходимой для создания С_{ss} в пределах 5-15 мкг/мл.

2. Для правильного выбора бронхорасширяющего препарата и оценки его эффективности проводят фармакологическую пробу с β_2 -адреностимулятором (для определения характера и степени обратимости обструкции дыхательных путей). Наиболее простой и доступный метод-оценка изменения ОФВ1 до и после однократной ингаляции β_2 -адреностимулятора.

- Увеличение ОФВ1 более чем на 12% свидетельствует о положительном бронхорасширяющем действии препарата и наличии обратимого компонента (спазма гладких мышц бронхов) бронхиальной обструкции.

- Увеличение ОФВ1 на 20% и более - показатель обратимости бронхиальной обструкции.

- Чрезмерное увеличение ОФВ1 (на 30% и более) свидетельствует о выраженной гиперреактивности бронхов и необходимости назначения с противовоспалительным механизмом действия (ингаляционных глюкокортикоидов, кромоглициевой кислоты, недокромилла) или же увеличения дозы ингаляционных глюкокортикоидов.

- Изменение ОФВ1 менее чем на 12% - показатель необратимости обструкции, причиной которой могут быть отек слизистой оболочки бронхов, наличие в просвете бронхиального дерева вязкой мокроты или наличие деструктивных изменений бронхолегочной системы. В этом случае также необходимо изменить тактику терапии и назначить противовоспалительные (чаще ингаляционные глюкокортикоиды), муколитические средства.

3. Для более детальной оценки эффективности бронхорасширяющих средств используют бодиплетизмография (общую плетизмографию тела, т.е. измерение и запись изменений объема части органа, органа или всего тела), позволяющую дополнительно оценить вентиляционную функцию лёгких.

4. При длительном лечении бронхорасширяющими препаратами также необходимо проводить контроль ФВД с использованием лёгочных функциональных тестов с фармакологической пробой на любой β_2 -адрено- стимулятор или м-холиноблокатор.

- Увеличение ОФВ1 с приближением к должному ОФВ1 и снижение обратимости обструкции (по приросту ОФВ1) свидетельствуют о положительном эффекте лечения.

- При обратной динамики ОФВ1 или отсутствие реакции на лекарственную пробу с β_2 -адреностимулятором (необратимость обструкции) необходимо просмотреть тактику лечения (как правило, решают вопрос о назначении или увеличении дозы ингаляционного глюкокортикоида, кромоглициевой кислоты, недокромилла β_2 -адреностимулятора длительного действия или теофиллина).

- Оценка эффективности м-холино- блокаторов у больных хроническим обструктивным бронхитом затруднительна, так как у этих больных чаще выявляют необратимость обструкции дыхательных путей при низких значениях ОФВ1. Поэтому необходимо длительное (многолетнее) лечение больных м-холиноблокаторами с динамическим контролем за величиной ОФВ1 и проведением фармакологической пробы с β_2 -адреностимулятором. Улучшение клинического течения, появление обратимости отсутствия тенденции к прогрессирующему снижению ОФВ1 (не более 40мл/год) свидетельствуют о положительном эффекте препаратов. То же самое относится и к длительному применению препаратов теофиллина или β_2 -адреностимуляторов длительного действия.

5. Метод пикфлоуметрии даёт возможность больному ежедневно (утром и вечером) самостоятельно контролировать (и записывать в дневнике) пиковый объем форсированного выхода - показатель, тесно коррелирующий с величиной ОФВ1. Постоянный контроль за этим показателем помогает оценивать состояние и оптимизировать фармакотерапию.

6. Параллельно исследованию ФВД в лечебном учреждении необходимо проводить контроль за состоянием ССС, концентрацией глюкозы, калия ПГ в крови.

Литература

1. Кукес В.Г. - Клиническая фармакология. Москва 2004,2006, 2008 год.
2. Метелица В.И. - Справочник кардиолога по клинической фармакологии. Москва 1987 г.
3. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца. Руководство для врачей. Москва 2006 г.
4. Курбанов Р.Д. - Руководство по клинической кардиологии. - Изд. «Тиб- китоб» 2007 г.