

Применение лекарственных средств, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушениями функции печени и почек.

Выполнила: Усупова А.

Проверила: Садыкова Д.З.

- Хронические заболевания печени связаны с переменной степенью снижения активности печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Изменение дозировки является важным у больных с болезнями печени, получающих терапию различными лекарственными препаратами, так как вероятность нарушений функции печени и развития потенциально серьезных побочных лекарственных эффектов весьма высока у этой категории лиц. Больные с тяжелым циррозом, как правило, имеют нарушение функции почек, что определяет необходимость коррекции дозы лекарственных средств, экскретирующихся и почками в том числе (гепаторенальный синдром).

Рис. 9. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, повреждающих печень.



Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

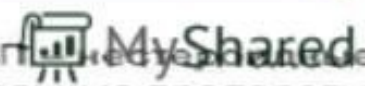
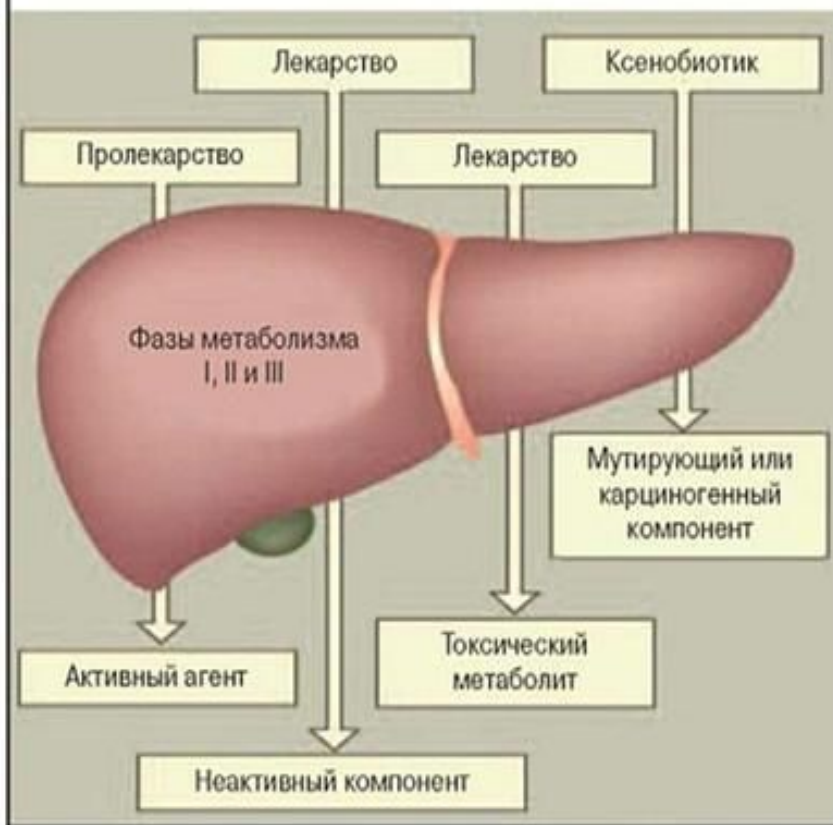


Рис. 1. Биотрансформация и фазы метаболизма лекарственных средств в печени (адаптировано [14]).



Лекарственный метаболизм –

это изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма.

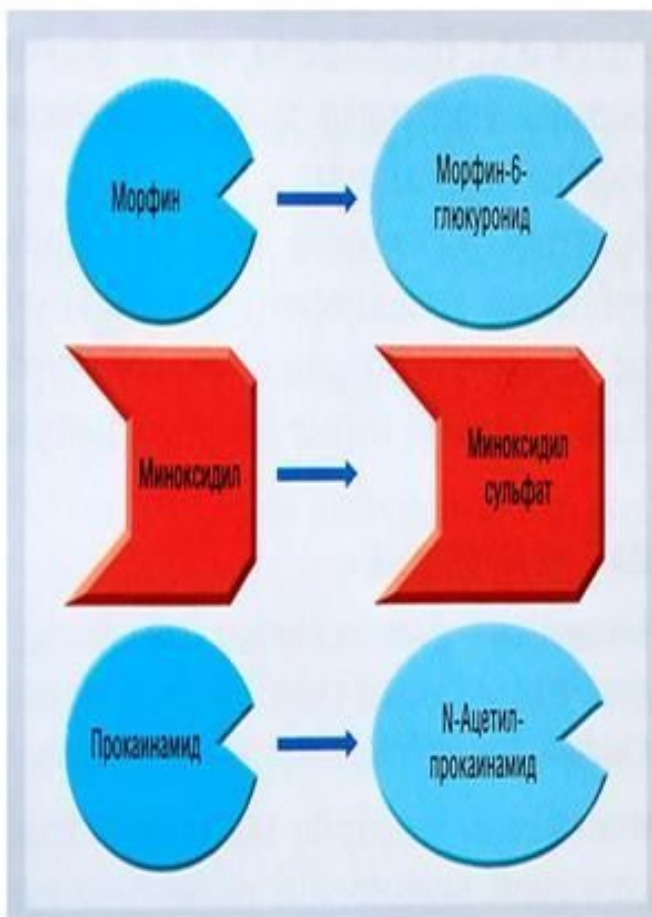
Метаболизм лекарственных препаратов включает в себя 3 фазы:

Фаза I или химическая модификация с участием ферментов CYP450,

Фаза II или трансформация метаболитов с помощью реакции конъюгации с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами или аминокислотами

и Фаза III – активный транспорт и элиминация продуктов биотрансформированных метаболитов с желчью и мочой .

- У больных хроническими заболеваниями печени жирорастворимые препараты могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых средств у пациентов без гепаторенального синдрома остается близкой к стандартной. При заболеваниях печени про лекарства в рекомендуемых дозах не могут оказывать достаточного фармакодинамического эффекта больным, что требует увеличение разовых и суточных доз препарата.



Пролекарство — это химически модифицированная форма лекарственного средства (эфир, соль, соль эфира и т. д.), которая в биосредах в результате метаболических процессов превращается в само лекарственное средство.

ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ: РОЛЬ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450

Спиронолактон (Верошпирон)	→ CYP 3A4	→ Канренон
Клопидогрел (Плавикс)	→ CYP2C19	→ 2-оксо клопидогрел
Эналаприл (Ренитек)	→ Карбокси эстераза	→ Эналаприлат
Азатиоприн (Имуран)	→ Ксантин оксидаза	→ Меркаптопурин
Тамоксифен (Тамофен)	→ CYP 2D6	→ Эндоксифен
Лозартан (Козаар)	→ CYP 2C9	→ Э37

- Проблемы дозирования ЛС при патологии печени изменением эффекта "первого прохождения", при котором нарушается активация про лекарств или увеличивается системная биодоступность лекарств, инактивируемых печенью; увеличением периода полувыведения ЛС, что приводит к повышению вероятности развития токсических осложнений лекарственной терапии; нарушение механизмов метаболизма ЛС, активация альтернативных путей метаболизма, что может приводить к появлению токсических соединений.

- При тяжелых заболеваниях печени уменьшается не только биотрансформация неактивных(про лекарств) ИАПФ, но трудно предсказать изменения плазменных концентраций активных диацидных метаболитов различных неактивных ИАПФ у больных ЦП. Например, в отличие от квинаприла плазменные концентрации диацидного метаболита трандолаприла – трандолаприлата – у пациентов с патологией печени выше, чем у здоровых лиц. Поэтому больным ЦП рекомендуется увеличивать дозу квинаприла, но уменьшать дозу трандолаприла. Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции. Липофильные про лекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения. У лиц с патологией печени оба этих процесса нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии про лекарства в его активную форму при первом прохождении через нее. При заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее.

Принципы дозирования ЛВ при печеночной недостаточности

Необходимо снижение дозы	Снижение дозы необходимо только при тяжелых поражениях печени	Изменения дозы не требуется
Альпрозалам	Амитриптиллин	Азтреонам
Аминобарбитал	Бисопролол	Амикацин
Вальпроевая кислота	Бруфен	Ампициллин
Ванкомицин	Дигитоксин	Атенолол
Верапамил	Изониазид	Ацетилсалициловая кислота
Гексобарбитал	Метронидазол	Буметанид
Диазепам	Пефлоксацин	Гентамицин
Клоназепам	Пропранолол	Гепарин
Лабетолол	Спиронолактон	Дигоксин
Лидокаин (как антиаритмический препарат)	Триамтерен	Изосорбитдинитрат
Лоркаинид	Фенобарбитал	Карбенициллин
Мезлоциллин	Цефаперазон	Клиндамицин
Мекситил	Цефотаксим	Лоразепам
Метилдигоксин	Циклопорин	Метадон
Метопролол	Циметидин	Мефенаминовая кислота
Мидазолам		Морфин
Напроксен		Норфлоксацин
Никардипин		Оксазепам
Нимодипин		Парацетамол
Нитрендипин		Преднизолон
Нифедипин		Примидон
Нафциллин		Ранитидин
Нитрозепама		Тиопентал
Пентазоцин		Токаинид
Петадин		Фентанил

MyShared

- В зависимости от наличия активного метаболита АРА разделяются на про лекарства (лозартан, кандесартан, тазосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), обладающие фармакологической активностью. При лечении АГ лицам с патологией печени предпочтение отдается **активным АРА**, которые выводятся в неизменном виде. Данные препараты также не влияют на активность печеночного цитохрома Р450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами. Таким образом, при патологии органов пищеварения лечение больных АГ препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, следует проводить с осторожностью (данные препараты могут находиться в крови больных более продолжительное время, что может способствовать развитию нежелательных явлений. При лечении больных АГ с патологией печени важно использовать АГП, не метаболизирующиеся в печени и не ухудшающие ее функциональное состояние.

- Изменение ФК при патологии печени в результате снижения связывания с белками плазмы объем распределения некоторых ЛС у больных с патологией печени может повышаться. У больных с асцитом объем распределения гидрофильных ЛС может значительно увеличиваться, что, как правило, влечет за собой повышение их нагрузочной дозы. Изменение связывающей способности с белками плазмы более характерно для хронической патологии печени, в частности цирроза, а не острых заболеваний, таких как вирусный гепатит.

- В печени **БКК** полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ. Этими общими фармакокинетическими свойствами БКК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом, при дисфункции печени, но практически не изменяется при почечной недостаточности. Поэтому лицам старше 60–65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема БКК рекомендуется **уменьшать**

- больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночно-клеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, т. к. они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов. По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных **β-АБ необходимо уменьшать для лиц со сниженным печеночным кровотоком** (т.е. для пожилых лиц, больных сердечной недостаточностью или ЦП. Гидрофильные β-АБ (атенолол, надолол, соталол и др.) неполностью (30–50 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно незначительно (0–20 %) метаболизируются в печени, а следовательно, не требуют изменения дозы и поэтому могут использоваться для лечения больных АГ с патологией печени. При применении **метопролола** больным ЦП необходимо **снижать дозу препарата** во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных эффектов. Использование гидрофильного **атенолола** коррекции дозы не требует. Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, биспролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – **печеночный метаболизм и почечную экскрецию**. Такой сбалансированный клиренс данных β-АБ обуславливает безопасность при лечении больных АГ с сопутствующей патологией печени и **низкую вероятность** их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени.

- Основные принципы дозирования лекарственных средств при почечной недостаточности (Bartlett J.G,1995,2000) начальная доза ЛС не модифицируется; корректировка последующих доз для препаратов, которые выводятся почками а)прием обычной дозы препарата, но с удлинённым интервалом между введениями, равным 3-4 периодам полувыведения препарата б)уменьшение дозы лекарственного средства с сохранением обычного интервала между введениями в) комбинация указанных выше методов; корректировка последующих доз должна осуществляться с учетом клиренса креатинина

- Дозирование диуретиков при патологии почек
- В почках изоферменты P-450 (1A1, 1A2, 2E1) находятся в проксимальных почечных канальцах, поскольку количество их невелико, то они не вносят клинически значимого вклада в метаболизм ЛС. Фаза II метаболизма-глюкуронирование и ацетилирование: уремические токсины угнетают глюкуронирование и ацетилирование даже при сохранённой функции P-450. Для ЛС с низким метаболизмом (например, эпросартан, розувастатин) это имеет огромное значение. В почках происходит глюкуронирование таких ЛС как парацетамол, зидовудин (азидотимидин), морфин, сульфаниламиды, фуросемид, хлорамфеникол. Транспортёры и патология почек
- Правила дозирования ЛС при ПН 1) использовать препараты с внепочечным выведением; 2) использовать номограммы, руководства, рекомендации по выбору доз; 3) использовать лекарственный мониторинг. 4) метод «дозы» 5) метод «интервала» 6) «смешанный метод»

Таблица 2. Принципы назначения лекарственных средств пожилым больным

Лечение начинают с малых доз препаратов, затем медленно повышают дозу до минимально эффективной	Избегать полипрагмазии (одновременного назначения множества препаратов)
На этапе подбора дозы предпочтительнее препараты короткого действия, в стадии длительного лечения – пролонгированные препараты	Желательно выбирать простые схемы лечения (1–2 раза приема в день) При необходимости давать письменные схемы
Лечение не должно ухудшать течение сопутствующих заболеваний	Согласование схемы лечения и методы контроля с членами семьи и родственниками больного

Таблица 3. Особенности контроля за эффективностью и безопасностью медикаментозного лечения у пожилых

Активный расспрос больного о нежелательных явлениях
Тщательный анализ сопутствующей медицинской документации
Контроль за функцией желудочно–кишечного тракта, кроветворением, функцией почек и печени
Контроль за состоянием сердечно–сосудистой системы, активное измерение АД, ЧСС, запись ЭКГ

- ЛЕЧЕНИЕ АГ

- Пожилые люди очень хорошо реагируют снижением АД на ограничение потребления соли и уменьшение массы тела. Стартовые дозы гипотензивных препаратов составляют **половину** обычной начальной дозы. Титрование дозы происходит медленнее, чем у других больных. Следует стремиться к постепенному снижению АД до 140/90 мм рт. ст. (при сопутствующем сахарном диабете и почечной недостаточности целевой уровень АД – 130/80 мм рт.ст.). Необходимо учитывать исходный уровень АД, длительность гипертонии, индивидуальную переносимость снижения АД. Сопутствующее снижение диастолического АД у больных с изолированной систолической АГ не является препятствием для продолжения терапии. В исследовании SHER средний уровень диастолического АД по группе леченых больных составил 77 мм рт.ст., и это соответствовало улучшению прогноза.

- **Тиазидные диуретики, б-адреноблокаторы** и их комбинации оказались эффективными с точки зрения снижения риска сердечно–сосудистых осложнений и смертности у пожилых больных с АГ, причем диуретики (гидрохлоротиазид, амилорид) имели преимущество над б-адреноблокаторами. Недавно завершённое крупное исследование ALLHAT со всей очевидностью подтвердило пользу диуретиков в лечении АГ у всех возрастных групп.

- В проведенных исследованиях показана эффективность анантагониста кальция амлодипина (Амловас). Показано преимущество использования амлодипина в снижении АД по сравнению с другим антагонистом кальция – дилтиаземом. Длительность действия амлодипина 24 часа, что способствует однократному приему в сутки и обеспечивает удобство в применении. В исследовании TНОMS отмечено снижение индекса массы миокарда левого желудочка в группе больных, принимавших амлодипин.

ЛЕЧЕНИЕ СН

- Пожилым больным с ХСН назначают **ингибиторы АПФ, диуретики, β -адреноблокаторы, спиронолактон**, как препараты, доказанно улучшающие выживаемость и качество жизни. При наджелудочковых тахиаритмиях на фоне ХСН весьма эффективен **дигоксин**. При необходимости лечения желудочковых аритмий на фоне ХСН предпочтение следует отдавать амиодарону, поскольку он в минимальной степени влияет на сократимость миокарда. При тяжелых брадиаритмиях на фоне ХСН (синдром слабости синусового узла, внутрисердечные блокады) следует активно рассматривать возможность имплантации кардиостимулятора, который нередко существенно облегчает возможности фармакотерапии.

Особенности лечения стабильной ИБС у пожилых

Таблица 5. Начальные дозы антиангинальных препаратов у пожилых больных

Препарат	Начальная доза у пожилого больного
Изосорбида мононитрат	5–10 мг 2 р/сут в обычных таблетках, или 25 мг/сут в таб. длительного действия
Атенолол	25 мг 1–2 р/сут
Бисопролол	1,25–2,5 мг 1–2 р/сут
Пропранолол	20–40 мг 2 р/сут
Фелодипин	2,5 мг 1–2 р/сут
Амлодипин	5 мг 1 р/сут
Дилтиазем	60 мг 2 р/сут
Триметазидин	35 мг 2 р/сут

Таблица 6. Основные побочные эффекты препаратов, используемых в лечении ИБС у пожилых

Препараты	Побочные эффекты
β-адреноблокаторы	Брадикардия, слабость, сонливость, артериальная гипотония, ухудшение кровообращения в конечностях
Антагонисты кальция	Периферические отеки, артериальная гипотония, запоры
Нитраты	Головная боль, обмороки

- доказанное преимущество блокатора кальцевых каналов **амлодипина** в дозе 5–10 мг/сут в снижении частоты эпизодов ишемии миокарда (данные Холтеровского мониторинга). Снижение частоты болевых приступов по сравнению с плацебо делают перспективным использование препарата у данной категории больных, особенно у тех, кто страдает АГ. В последние годы проводятся клинические исследования, специально посвященные эффективности медикаментозного лечения ИБС у пожилых.

- Обобщенные данные исследований по вторичной гиполипидемической профилактике **статинами** LIPID, CARE и 4S свидетельствуют, что при сопоставимом снижении относительного риска сердечно–сосудистых осложнений среди молодых и пожилых больных абсолютная польза лечения статинами (симвастатин и правастатин) **выше среди пожилых.**