

ПРОПРАНОЛОЛ

1. Пропранолол
2. Анаприлин, Веро – Анаприлин, Обзидан, Пропранолол, Пропранолол ретард, Пропранолола гидрохлорид.
3. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (Гипотензивные средства)^{4,5}.
4. Гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.
5. Уровень убедительности доказательств А. Применение в первые часы после инфаркта миокарда позволяет уменьшить смертность.

6. Цена за 1 таблетку (10 мг) от 0,07 до 0,14 руб.[1]; от 0,05 до 0,07 руб.[2]; 2,12 руб.[3].

7. Неселективно блокируя β -адренорецепторы (75% β_1 - и 25% β_2 -адренорецепторов), уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате чего снижается внутриклеточный ток Ca^{2+} , оказывает отрицательное хронотропное, дромотропное, батмотропное и инотропное действие (урежает число сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения β -адреноблокаторов, в первые 24 ч - увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2 -рецепторов), которое через 1-3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении - снижается. Гипотензивный эффект связан с уменьшением сердечного выброса, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет значение у больных с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на центральную нервную систему. Гипотензивный эффект стабилизируется к концу 2 недельного курсового назначения.

Антиангинальное действие обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффекта). Уменьшение числа сердечных сокращений ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением AV проведения. Угнетение проведения импульса отмечается преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV узел и по дополнительным путям. По классификации антиаритмических средств относится к препаратам группы II.

Уменьшение выраженности ишемии миокарда - за счет снижения потребности миокарда в кислороде, постинфарктная летальность может уменьшаться также благодаря антиаритмическому действию.

Профилактика головной боли сосудистого генеза обусловлена предупреждением расширения артерий вследствие β -адреноблокады, ингибированием вызываемых катехоламинами агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивности тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови во время высвобождения адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора на фоне применения пропранолола может быть опосредовано, преимущественно, периферическими β_2 -адренорецепторными механизмами. Повышает атерогенные свойства крови. Усиливает сокращения матки (спонтанные и вызванные средствами, стимулирующими миометрий), что способствует уменьшению кровотечения при родах и в послеоперационный период.

Повышает тонус бронхов, в больших дозах - вызывает седативный эффект. Неселективный β -адреноблокатор блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Быстро и достаточно полно (90%) всасывается при приеме внутрь и относительно быстро выводится из организма. Биодоступность после перорального приема - 30-40% (эффект "первого прохождения" через печень, микросомальное окисление), при длительном приеме увеличивается (образуются метаболиты, ингибирующие ферменты печени), ее величина зависит от характера пищи и интенсивности печеночного кровотока. C_{max} - 1-1,5 ч. Обладает высокой липофильностью, накапливается в легочной ткани, головном мозге, почках, сердце. Проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. Объем распределения - 3-5 л/кг. Связь с белками плазмы - 90-95%.

Метаболизируется путем глюкуронирования в печени. Попадает с желчью в кишечник, деглюкуронизируется и реабсорбируется, в результате $T_{1/2}$ на фоне курсового введения может удлиниться до 12 ч. $T_{1/2}$ - 3-5 ч. Выводится почками - 90%, в неизменном виде - менее 1%. Не удаляется при гемодиализе.

8. Артериальная гипертензия, стенокардия, аритмии (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, узловые возвратные тахикардии, аритмии, вызванные катехоламинами), вторичная профилактика инфаркта миокарда, феохромоцитомы (вместе с α -адреноблокаторами - вспомогательное лечение), гипертрофический субаортальный стеноз, эссенциальный тремор, алкогольная абстиненция (ажитация и дрожание), тревожность, феохромоцитомы, мигрень (профилактика приступов), диффузно-токсический зоб и тиреотоксический криз (при непереносимости тиреостатических лекарственных средств), симпатико-адреналовые кризы на фоне дисэнцефального синдрома.

9. Гиперчувствительность, острая и хроническая сердечная недостаточность II-III ст, кардиогенный шок, AV блокада II-III ст, SA блокада, синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия (число сердечных сокращений менее 55/мин), стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда); хронические обструктивные болезни легких, критическая ишемия нижних конечностей, сахарный диабет с кетоацидозом, метаболический ацидоз, одновременный прием ингибиторов MAO.

10. Снижение АД, уменьшение приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, урежение частоты сердечных сокращений, нормализация ритма сердца.

11. При обострении артериальной гипертензии - внутрь по 40 мг 2 раза в сутки. При недостаточной выраженности гипотензивного эффекта дозу увеличивают до 40 мг 3 раза или по 80 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза - ситуационно до 320 мг (в исключительных случаях - 640 мг).

При стенокардии, нарушениях сердечного ритма - в начальной дозе 20 мг 3 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 80-120 мг за 2-3 приема. Максимальная суточная доза - 240 мг.

После инфаркта миокарда: 40 мг 4 раза/сут в течение 2-3 суток, затем 180-240 мг/сутки за 3-4 приема.

Для профилактики мигрени, а также при эссенциальном треморе - в начальной дозе 40 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 160 мг/сут. Длительное применение не пролонгированных форм не показано (только эпизодически!) ввиду наличия селективных β -адреноблокаторов продолжительного стабильного действия.

При применении пролонгированной формы (капсулы-депо 80 мг) кратность назначения - 1 раз в сутки.

При пароксизмальных нарушениях сердечного ритма и тиреотоксическом кризе препарат - в/в 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 осложнений - 20 мг 3 раза в сутки в течение 3-5 дней.

Резкая отмена может привести к развитию синдрома отдачи (ухудшения симптомов основного заболевания). При внезапной отмене существует опасность развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (снижают дозу на 25% в 3-4 дня).

DDD=0,16 г (перорально, парентерально).

12. Симптомы: выраженная брадикардия, головокружение, АВ блокада, выраженное снижение АД, обморок, аритмия, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, судороги, затруднение дыхания, бронхоспазм. Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, при нарушении АВ проводимости - в/в вводят 1-2 мг атропина, при низкой эффективности осуществляют постановку временного кардиостимулятора; 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 вводят плазмозамещающие растворы, при неэффективности - эпинефрин, допамин, добутамин; при сердечной недостаточности - сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах - в/в диазепам; при бронхоспазме - ингаляционно или парентерально - β-адреностимуляторы.

13. Мониторинг больных, принимающих пропранолол, должен включать наблюдение за числом сердечных сокращений и АД (в начале лечения - ежедневно, затем 1 раз в 3-4 мес), ЭКГ (число сердечных сокращений, интервал PQ), 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). Следует обучить больного методике подсчета числа сердечных сокращений и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при числе сердечных сокращений менее 50/мин. Следует иметь в виду возможность гипотонии, резкого замедления ритма, бронхоспазма.

У курильщиков эффективность β-адреноблокаторов резко снижена.

Больным с феохромоцитомой назначают только после приема α-адреноблокатора.

При тиреотоксикозе пропранолол может замаскировать определенные клинические признаки гипертиреоза (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.

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 минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципроктную 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 гипотензии или брадикардии.

Нельзя одновременно применять с антипсихотическими препаратами (нейролептиками) и транквилизаторами.

14. Назначения с осторожностью требуют пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе, сердечной недостаточностью, феохромоцитомой, печеночной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, синдромом Рейно, миастенией, тиреотоксикозом, депрессией (в т.ч. в анамнезе), псориазом, беременностью, в пожилом возрасте. У детей (эффективность и безопасность не определены). Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия. Применение при беременности и лактации возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка. При необходимости приема во время беременности - тщательное наблюдение за состоянием плода, за 48-72 ч до родов препарат следует отменить.

Категория влияния на плод – C (FDA)

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/propran.htm>

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/inderal-la.htm>

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/innopran-xl.htm>

При нарушении функции печени, но не при нарушении функции почек, необходимо снижение доз. У пожилых возможно ухудшение функции почек.

15. Повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, ночные кошмары, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астенический синдром, мышечная слабость, парестезии в конечностях (у больных с "перемежающейся" хромой и синдромом Рейно), тремор; нарушение остроты зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, кератоконъюнктивит; синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, АВ блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отеки; одышка), снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно); сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боли в эпигастриальной области, метеоризм, диарея, запор, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза), изменения вкуса; заложенность носа, ринит, затруднение дыхания, ларинго- и бронхоспазм; гипергликемия (у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), снижение функции щитовидной железы; усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, алопеция, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза; тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, повышенные активности "печеночных" трансаминаз и уровня билирубина; боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, повышение АД); аллергические реакции (зуд, кожная сыпь, крапивница).

16. Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб, повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии.

Средства для ингаляционного наркоза (производные углеводов) повышают риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии.

Амиодарон повышает риск развития брадикардии и угнетения АВ проводимости.

Повышает концентрацию лидокаина в плазме.

Гипотензивный эффект ослабляют нестероидные противовоспалительные средства (задержка натрия и блокирование синтеза Pg почками), эстрогены (задержка натрия).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем), сердечные гликозиды и антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления АВ блокады и сердечной недостаточности.

Одновременное в/в введение верапамила или дилтиазема может спровоцировать остановку сердца; нифедипин - может приводить к значительному снижению АД.

Фенитоин при в/в введении, средства для общей анестезии усиливают выраженность кардиодепрессивного действия. Гипотензивный эффект пропранолола усиливается при сочетании с гидрохлоротиазидом и другими диуретиками, симпатолитиками, и другими гипотензивными лекарственными средствами. Этанол может привести к чрезмерному снижению АД.

Циметидин увеличивает концентрацию в плазме (тормозит метаболизм).

Одновременное назначение с производными фенотиазина повышает концентрации обоих препаратов в плазме.

Усиливает действие тиреостатических и утеротонизирующих препаратов; снижает действие антигистаминных средств. Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Снижает клиренс ксантинов (кроме дифиллина), особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения. Ксантины и симпатомиметики снижают активность пропранолола.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов, антикоагуляционный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, седативные, снотворные средства и этанол усиливают угнетение центральной нервной системы. Несовместим с антипсихотическими средствами и анксиолитиками.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения; сульфасалазин повышает концентрацию пропранолола в плазме; рифампицин укорачивает $T_{1/2}$.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами MAO вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов MAO и пропранолола должен составлять не менее 14 дней.

Повышает эффект инсулина и снижает пероральных гипогликемических средств.

17. Не применяется.

18. Пациент информируется о возможности возникновения побочных эффектов. Следует обучить больного методике подсчета числа сердечных сокращений и проинструктировать о поддержании числа сердечных сокращений около 50/мин. 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 (возможно резкое снижение АД). Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Нельзя резко отменять препарат во избежание ухудшения симптомов основного заболевания.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки 10, 40 мг; капли глазные (флаконы) 1% - 5 мл; раствор для инъекций (ампулы) 5 мг - 5 мл; капсулы с контролируемым высвобождением 160 мг.

Фирмы: Белмедпрепараты АО, Беларусь; Здоровье - фармацевтическая фирма ОАО, Украина; Isis Chemie GmbH, Германия; ICN Galenika, Югославия; Euderma SPA, Италия.

21. Хранить в недоступном для детей месте.