

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет

**І. Ю. Висоцький, Н. В. Глущенко,
Р. А. Храмова**

**ФАРМАКОЛОГІЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ
НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ**

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2016

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73
В53

Рецензенти:

Л. С. Фіра – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»;

В. Ф. Орловський – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної та соціальної медицини Медичного інституту Сумського державного університету

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 9 від 15 червня 2016 року)*

Висоцький І. Ю.

В53

Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему : навч. посіб. / І. Ю. Висоцький, Н. В. Глушенко, Р. А. Храмова. – Суми : Сумський державний університет, 2016. – 158 с.

ISBN 978-966-657-645-6

Матеріал навчального посібника викладено відповідно до навчальної програми з фармакології та медичної рецептури. Наведені механізми дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, показання і протипоказання до застосування та побічна дія основних груп лікарських засобів, що використовуються для лікування серцево-судинних захворювань. Для студентів вищих медичних навчальних закладів освіти IV рівня акредитації.

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73

ISBN 978-966-657-645-6

© Висоцький І. Ю., Глушенко Н. В.,
Храмова Р. А., 2016

© Сумський державний університет, 2016

ПЕРЕДМОВА

У наш час для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань використовують велику кількість лікарських засобів. Здатність добре орієнтуватися в них для правильного призначення пацієнтам тих чи інших препаратів дуже важлива для лікарів будь-якої спеціальності. У зв'язку з цим виникає необхідність у якісній підготовці студентів медичних ВНЗ із фармакології, знання якої є базовими, що поєднують теоретичні та клінічні дисципліни. Фармакологія завершує теоретичну підготовку майбутніх лікарів і є логічним продовженням курсів нормальної і патологічної фізіології, біохімії, мікробіології та анатомії. Відтак під час викладання матеріалу автори вважали за необхідне торкнутися фізіологічних, біохімічних, імунологічних і анатомічних положень, необхідних для розуміння фармакодинаміки лікарських засобів і механізмів їх дії.

Ураховуючи великий обсяг інформації з предмета, який повинен бути засвоєний студентами за час їх навчання, у посібнику зроблений акцент на групових властивостях лікарських засобів і наведений опис основних препаратів. Для кращого роз'яснення механізму дії препаратів посібник ілюстрований кольоровими схемами. Звернена увага на заходи невідкладної допомоги при інфаркті міокарда, гіпертонічному кризі, нападах стенокардії, передозуванні серцевими глікозидами. Поряд з основами сучасної фармакології препаратів, що впливають на серцево-судинну систему, посібник містить і елементи фармакотерапії, необхідні студентам III курсу.

До посібника введені тестові завдання для підготовки до ліцензійного іспиту «Крок-1», що дасть змогу студентам краще підготуватися до нього та проконтролювати рівень одержаних знань.

Навчальний посібник «Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему» може використовуватися як для підготовки до практичних та підсумкових занять із фармакології, так і для самостійної роботи студентів.

Автори будуть вдячні за будь-які зауваження та побажання, які можуть виникнути у читачів під час ознайомлення з посібником.

1. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

Існує велика кількість препаратів, що впливають на серцево-судинну систему. Виходячи з клінічного застосування, усі препарати класифікують на такі групи:

1. Кардіотонічні засоби.
2. Антигіпертензивні засоби.
3. Гіпертензивні засоби.
4. Протиаритмічні препарати.
5. Препарати для лікування ішемічної хвороби серця.
6. Гіполіпідемічні (протиатеросклеротичні) препарати.
7. Препарати для профілактики та лікування тромбозів.

1.1. КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ

Кардіотонічними засобами називають лікарські препарати, які підвищують скоротливу активність міокарда і нормалізують функції серця. Ці препарати поділяють на дві групи: серцеві глікозиди та препарати «неглікозидної» природи.

1.1.1. СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Серцеві глікозиди – це безазотисті сполуки рослинного походження, яким властива кардіотонічна дія. Глікозиди містяться в деяких видах наперстянки (шерстистої, пурпурової, іржавої та ін.), у конвалії травневої, горицвіті весняному, строфанті, олеандрі, морській цибулі та інших рослинах. Усього відомо більше 15 видів рослин, що містять серцеві глікозиди і можуть застосовуватись у клінічній практиці. Однак у наш час основними, найбільш вивченими препаратами є:

– *дигітоксин* – основний глікозид із листя наперстянки пурпурової;

– *дигоксин*, *целанід (ізоланід)* – глікозиди із листя наперстянки шерстистої;

– *строфантин К* – глікозид із насіння африканської рослини строфанта Комбе;

– *корглікон* – новогаленовий препарат із листя травневої конвалії (містить групу глікозидів, основним із яких є конвалітоксин);

– *настій трави горицвіту весняного.*

Вміст серцевих глікозидів у рослинах коливається в широких межах залежно від умов росту, способу висушування та інших факторів. Ураховуючи це, препарати серцевих глікозидів проходять біологічну стандартизацію. Основним об'єктом досліджень є жаби, іноді використовують котів. В основі стандартизації глікозидів – їх здатність зупиняти роботу серця під час систоли (у холонокровних тварин – жаб) або під час діастоли (у теплокровних тварин – котів). Активність досліджуваного препарату порівнюють із стандартом і виражають відповідно у «жаб'ячих» (ЖОД) або «котячих» (КОД) одиницях дії. Наприклад, 1 г дигітоксину містить 8000–10000 ЖОД (або 1911–2271 КОД), 1 г строфантину – 43000–58000 ЖОД (або 5800–7100 КОД).

Серцеві глікозиди впливають на серцево-судинну, сечовивідну та нервову системи.

Ефекти серцевих глікозидів поділяють на кардіальні та позакардіальні. Кардіальні ефекти серцевих глікозидів такі.

1. *Позитивна інотропна дія (систолична)* – посилення й укорочення систоли, збільшення ударного та хвилинного об'ємів, зменшення кількості залишкової крові у порожнині серця.

2. *Позитивна тонотропна дія* – підвищення тону міокарда, зменшення меж дилатованого серця. Цей ефект сприяє більш повному зганянню крові із шлуночків.

3. *Негативна хронотропна дія (діастолічна)* – зменшення частоти серцевих скорочень, подовження діастоли. Це створює умови для більш ефективного кровопостачання серця.

4. *Негативна дромотропна дія* – сповільнення швидкості проведення імпульсів по провідній системі міокарда, переважно в атріовентрикулярному вузлі.

5. *Позитивна батмотропна дія* – підвищення збудливості міокарда, що сприяє розвитку шлуночкових аритмій.

Перші три ефекти є основою терапевтичної дії препаратів. Два останні ефекти є несприятливими для терапії і проявляються здебільшого в діапазоні токсичних доз.

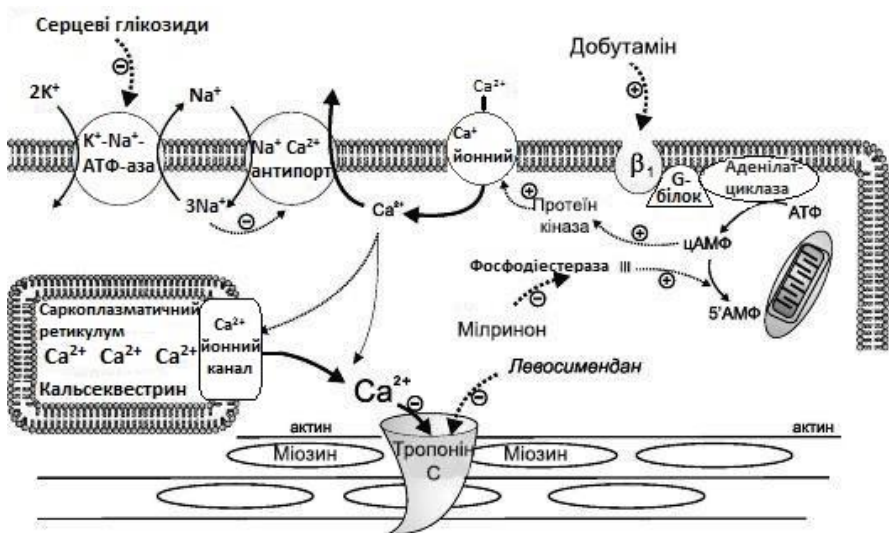


Рисунок 1 – Механізм дії кардіотонічних лікарських засобів
(за Аляутдин Р. Н., 2008):

- пригнічувальний вплив + **стимулювальний вплив**

Згідно з так званою унітарною теорією серцеві глікозиди взаємодіють із Na^+ , K^+ -АТФазою мембрани, пригнічуючи її (рис. 1). З участю цього ферменту відбувається виведення натрію із клітини у фазу реполяризації. Внаслідок взаємодії препарату з Na^+ , K^+ -АТФазою відбувається часткове блокування активності ферменту. При цьому збільшується концентрація внутрішньоклітинного Na^+ , а вміст K^+ зменшується. На цьому фоні зменшується виведення іонів кальцію у зв'язку із активацією Na^+ , Ca^{2+} -обмінного механізму в фазу розслаблення. Кальцій усуває тропоміозинову депресію актоміозину, активуючи АТФазу міозину. Внаслідок цього збільшується сила скорочень міокарда і розвивається позитивний інотропний ефект.

Підвищенню вмісту іонів кальцію в кардіоміocyтах додатково сприяє утворення комплексів серцевих глікозидів із фосфоліпідами, білками й вуглеводами зовнішньої мембрани кардіоміocyтів та ендоплазматичної сітки, що підвищує їх проникність для Ca^{2+} .

Під час застосування серцевих глікозидів більш продуктивно використовується енергія АТФ. Збільшення кількості іонів Ca^{2+} у фазі діастолі сприяє підтриманню тонуусу серцевого м'яза, тобто проявляється позитивний тонотропний ефект.

Позитивний терапевтичний ефект серцевих глікозидів зумовлений пригніченням Na^+, K^+ -АТФази приблизно на 35 %, при зменшенні гальмівного впливу препаратів ефект зникає, а при пригніченні активності ферменту більш ніж на 60 % розвиваються токсичні ефекти.

Проявляється позитивний вплив серцевих глікозидів у вигляді збільшення швидкості розвитку напруження міокарда, величини та швидкості скорочень м'яза, збільшення ударного об'єму. Всі фази систоли стають коротшими. Зменшується кількість залишкової крові у порожнинах шлуночків. На електрокардіограмі спостерігаються підвищення зубця R, звуження комплексу QRS, зниження сегмента S–T нижче ізоелектричної лінії, згладжування або інверсія зубця T.

Подовження діастоли й зменшення частоти скорочень серця (негативна хронотропна дія) розвиваються внаслідок активації вагусних впливів на серце (вплив на синусовий вузол). Посилення скорочень міокарда супроводжується збільшенням ударного об'єму, подразненням барорецепторів дуги аорти, каротидного клубочка, пресорних рецепторів міокарда, які реагують на сильне скорочення шлуночків.

Збудження з рецепторів передається по аферентних нервових волокнах до ЦНС на центри *n. vagus*, і це спричиняє зниження збудливості й автоматизму синусового вузла, зменшення частоти скорочень серця. В результаті опосередковано зменшується потреба міокарда в кисні, покращуються його обмінні процеси під час діастоли, що сприяє більш повному відновленню енергетичних ресурсів. У свою чергу, покращання енергетичного обміну супроводжується нормалізацією роботи іонних каналів, які забезпечують видалення іонів кальцію із цитоплазми у позаклітинний простір, саркоплазматичний ретикулум та мітохондрії. На ЕКГ реєструється подовження інтервалу PP.

Під час лікування серцевими глікозидами уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол (негативний дромотропний ефект), що зумовлено переважно підвищенням тону блукаючого нерва. Негативний дромотропний ефект більш типовий для препаратів наперстянки. За тривалого застосування серцевих глікозидів основною причиною уповільненого проведення стають зміни електролітного балансу в клітинах провідної системи серця. Ця дія серцевих глікозидів проявляється в діапазоні максимальних

допустимих доз, які близькі до токсичних. На ЕКГ спостерігається збільшення інтервалу P–Q.

Позитивний батмотропний ефект серцевих глікозидів – це здатність препаратів у токсичних дозах підвищувати збудливість клітин провідної системи у передсердях та шлуночках, що є причиною виникнення гетеротопічних осередків збудження. Цей ефект є наслідком значних електролітних змін у клітинах, які розвиваються у діапазоні токсичних доз (збільшення концентрації кальцію та зниження рівня калію в кардіоміоцитах). На ЕКГ при цьому реєструють екстрасистоли.

Крім кардіальних, серцеві глікозиди спричиняють низку екстракардіальних ефектів. При серцевій недостатності серце не виконує своєї «насосної» функції, і це є причиною зменшення хвилинного об'єму циркулюючої крові та венозного застою. Застосування глікозидів супроводжується збільшенням об'єму циркулюючої крові та зниженням венозного тиску. Об'єм крові у венах і портальній системі також зменшується. Артеріальний тиск нормалізується. У хворих з низьким артеріальним тиском він може дещо підвищуватися внаслідок збільшення ударного та хвилинного об'ємів циркулюючої крові. Загальний та мозковий кровотоки покращуються. Зменшуються киснева недостатність, концентрація вуглекислоти, збудливість дихального і судинорухового центрів, задишка. В результаті посилення кровотоку та клубочкової фільтрації в нирках збільшується діурез. Крім того, серцевим глікозидам властива пряма дія на ниркові каналці: препарати блокують K^+, Na^+ -залежну АТФазу і зменшують реабсорбцію натрію та еквівалентної кількості води. Під час застосування серцевих глікозидів зникають або зменшуються набряки. На центральну нервову систему серцеві глікозиди діють заспокійливо. Препарати конвалії та горицвіту часто вводять до складу мікстур поряд із седативними засобами. Дигоксину властива протисудомна дія. Серцеві глікозиди стимулюють гладенькі м'язи: підвищують перистальтику кишечника і тонус жовчного міхура, бронхів, матки та діафрагми.

Показання до застосування серцевих глікозидів такі:

1. Лікування хронічної систолічної форми серцевої недостатності.
2. Суправентрикулярна тахікардія (перевага віддається призначенню препаратів наперстянки).
3. Профілактика розвитку серцевої недостатності.

4. Гостра серцева недостатність. Останніми роками при цій патології серцеві глікозиди не застосовують. Це зумовлено появою в практичній медицині препаратів інших фармакологічних груп, безпечність застосування яких значно вища, ніж у серцевих глікозидів (амріон, дофамін, добутамін та ін.).

5. В офтальмології для покращання зору при надмірному навантаженні на зоровий апарат.

Хімічна структура всіх серцевих глікозидів принципово однакова. Молекула складається із двох частин: цукристої частини (глікону) та нецукристої (аглікону). Глікон зумовлює фармакокінетичні властивості серцевих глікозидів: розчинність, здатність проникати через біологічні мембрани, зв'язування з білками плазми крові, кумуляцію, стійкість у лужному чи кислому середовищі та ін. Структурні особливості аглікону визначають кардіотропну активність препаратів, їх біологічну активність. У структурі аглікону розрізняють стероїдну (циклопентанпергідрофенантронову) та лактонну частини. Залежно від кількості кетонних і спиртових груп у структурі глікону препарат може бути полярним (містить 4–5 груп) – строфантин, корглікон; відносно полярним (2–3 групи) – дигоксин, целанід, глікозиди горицвіту; неполярним (1 група) – дигітоксин. Чим більш полярна молекула, тим краще вона розчинна у воді й гірше – у ліпідах. Це істотно впливає на фармакокінетику препаратів. Полярні сполуки погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, не зазнають метаболічних змін і виводяться із сечею. Неполярні серцеві глікозиди добре всмоктуються у кишечнику, зв'язуються з білками плазми, зазнають метаболічних змін у печінці й виводяться переважно через кишечник. У неполярних препаратів виражена здатність до кумуляції. Відносно полярні сполуки займають проміжне положення. Серцеві глікозиди проникають практично в усі тканини організму.

Відповідно до фармакокінетичних властивостей виділяють три групи серцевих глікозидів:

- препарати зі швидким та відносно короткочасним ефектом і незначною здатністю до кумуляції – строфантин, корглікон;

- глікозиди із середньою швидкістю розвитку ефекту, його середньою тривалістю і помірною здатністю кумулювати – дигоксин, целанід;

- глікозиди з повільним розвитком ефекту і значною його тривалістю та вираженою здатністю до кумуляції – дигітоксин.

Глікозиди першої групи (строфантин та корглікон) переважно використовують при гострій серцевій недостатності. Вводять їх внутрішньовенно. Перед введенням ампульований розчин препарату розводять у 10–20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози. Препарат вводять повільно (3–5 хвилин), щоб забезпечити розведення препарату в циркулюючій крові.

При швидкому внутрішньовенному введенні існує небезпека розвитку спазму судин і збільшення перед- та постнавантаження на серце, спазму коронарних судин.

Глікозиди третьої групи (дигітоксин) призначають для приймання всередину та ректально при хронічній серцевій недостатності. Всередину рекомендують приймати препарат з інтервалом 2–3 години через 1–1,5 години після їди.

Глікозиди другої групи (дигоксин, целанід) займають проміжне положення: їх вводять як внутрішньовенно, так і всередину при гострій і хронічній серцевій недостатності.

Ефект строфантину проявляється через 5–10 хвилин, максимально виражений через 30–90 хвилин. 85–90 % препарату зазнає елімінації впродовж першої доби. Повне виведення препарату – через 1–3 доби.

Дигітоксин під час приймання всередину починає діяти через 2 години, максимум ефекту спостерігається через 12 годин. Упродовж доби виводиться 7–10 % введеної дози. Повністю препарат виводиться із організму через 2–3 тижні. Препарат зазнає матеріальної кумуляції, що зумовлено повільною інактивацією його в організмі й повільним виведенням.

Ефекти дигоксину і целаніду при внутрішньовенному введенні розвиваються через 30 хвилин – 2 години. Максимум дії проявляється через 1-5 годин, повністю препарати виводяться через 2–7 днів.

Настій трави горицвіту – це препарат із дикоростучої багаторічної трав'янистої рослини горицвіту весняного. Глікозиди горицвіту подібні за властивостями до глікозидів наперстянки, однак поступаються останнім за систолічним, діастолічним і вегетотропним ефектами. Глікозиди горицвіту проявляють також слабку діуретичну дію. Порівняно з препаратами наперстянки препарати горицвіту менш стійкі в організмі людини і тому тривалість їх ефектів менша. Під час застосування глікозидів горицвіту в терапевтичних дозах практично виключена небезпека кумуляції. Під час приймання всередину глікозиди горицвіту всмоктуються в кількості, необхідній для

терапевтичного ефекту. Застосовують настій трави горицвіту при порівняно легких формах хронічної недостатності кровообігу. Разом з іншими засобами він застосовується при вегетосудинній дистонії та неврозах. Трава горицвіту входить до складу мікстури Бехтерева, комплексних препаратів «Кардіовален», «Адоніс-бром».

Дозування серцевих глікозидів проводять згідно з певними правилами. Насамперед необхідно враховувати величину добової екскреції препарату. Величину добової екскреції глікозидів характеризує коефіцієнт елімінації, який для дигітоксину дорівнює 7–10 %, для дигоксину – 20–30 %, строфантину – 40–50 %. Цей коефіцієнт необхідно враховувати при дозуванні серцевих глікозидів.

Лікування хронічної серцевої недостатності передбачає проведення 2 фаз: фази насичення, або початкової дигіталізації, і підтримувальної фази. Проведення фази насичення є відповідальним завданням, оскільки чутливість хворих до глікозидів індивідуальна, а ефективні дози препаратів близькі до токсичних. Насичення можна проводити з різною швидкістю. Найчастіше застосовують середній (за 3 дні) або повільний (за 8 днів) темп насичення. Швидкий темп дигіталізації (впродовж одного дня призначають не менше 6 прийомів препарату) створює найбільшу загрозу інтоксикації. Швидку дигіталізацію проводять лише в умовах стаціонару під контролем ЕКГ.

Схема проведення дигіталізації за 3 дні:

- у перший день призначають $\frac{1}{2}$ частину дози насичення, розрахованої для даного хворого, яку розподіляють на 3–4 прийоми;
- другого дня призначають $\frac{1}{4}$ частину дози насичення (у 2 прийоми) плюс ту кількість препарату, що зазнала елімінації першого дня (тобто коефіцієнт елімінації від дози, прийнятої першого дня);
- третього дня призначають $\frac{1}{4}$ частину дози насичення (у 2 прийоми) і ту частину дози, що зазнала елімінації впродовж двох діб.

На другому етапі хворого переводять на підтримувальну дозу. Її розраховують, зважаючи на коефіцієнт елімінації ($K_{ел.}$) даного препарату. Розрахунок проводять за формулою

$$\text{підтримувальна доза} = \text{доза насичення} \cdot K_{ел.}$$

Добову підтримувальну дозу не розділяють на кілька прийомів.

Терапія серцевими глікозидами часто супроводжується розвитком тих чи інших ускладнень. Найчастіше (у 90–95 % хворих із глікозидною інтоксикацією) спостерігаються порушення серцевого

ритму. Вони можуть бути наслідком високої індивідуальної чутливості хворого, передозування препарату або нестачі калію. Найбільш типовими є шлуночкові аритмії: екстрасистоли, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків. Причиною цих аритмій є зниження концентрації іонів калію та надлишок іонів кальцію у кардіоміоцитах. Такі електролітні зміни супроводжуються формуванням ектопічних осередків збудження. Іншим проявом передозування серцевих глікозидів може бути порушення провідності (часткова або повна атріовентрикулярна блокада).

До менш небезпечних ускладнень відносять диспептичні розлади (нудота, блювання, болі в епігастрії), порушення кольорового зору (хворий бачить предмети в жовто-зеленому або блакитно-сірому кольорах), підвищена стомлюваність, м'язова слабкість, психічні розлади (збудження, галюцинації), головний біль, алергічні висипання.

При появі симптомів передозування глікозид відміняють. Замість нього призначають інший кардіотонічний засіб. Наприклад, дофамін або добутамін.

Необхідно призначити препарати, які зв'язують глікозиди й зменшують їх циркуляцію у крові. Це можуть бути препарати, що зменшують надходження серцевих глікозидів із шлунково-кишкового тракту в кров: танін, холестирамін, активоване вугілля, проносні засоби. Їх призначають незалежно від шляху введення кардіотоніків, оскільки серцеві глікозиди зазнають ентерогепатичної циркуляції. Для усунення гіпокаліємії призначають препарати калію – калію хлорид всередину або внутрішньовенно краплинно, поляризуючу суміш (10 % розчин калію хлориду 20 мл, 5 Од інсуліну і 5 % розчин глюкози 400 мл). Препарати калію використовують для попередження токсичного впливу глікозидів на серце, особливо порушення ритму серцевих скорочень. З цієї самою метою показані препарати магнію – магнію сульфат або комбіновані препарати калію та магнію – панангін, аспаркам (містять калію та магнію аспарагінат). Препарати калію і магнію гальмують проведення збудження, тому їх не призначають хворим із брадикардією та атріовентрикулярною блокадою. Внутрішньовенне введення препаратів калію для своєчасного попередження калієвої інтоксикації проводять під обов'язковим контролем ЕКГ.

Для боротьби з порушенням ритму можуть бути застосовані такі протиаритмічні засоби, як лідокаїн, фенітоїн (дифенін), анаприлін, верапаміл. В окремих випадках ослабити синусову брадикардію і попередити атріовентрикулярну блокаду можна за допомогою атропіну сульфату.

Із препаратів, що зв'язують серцеві глікозиди в крові, призначають специфічні атитіла або їх *Fab*-фрагменти до дигіталісних глікозидів (дигібід, дигітод) або унітіол. Останній містить у своїй структурі сульфгідрильні групи. За рахунок цього зв'язується з глікозидами й реактивує АТФазу міокарда. Унітіол вводять внутрішньом'язово у вигляді 5 % розчину, із розрахунку 1 мл на 10 кг маси хворого. Для зв'язування іонів кальцію використовують динатрієву сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти (трилон Б, NaЕДТА, комплексон), цитрат натрію.

1.1.2. КАРДІОТОНІЧНІ ЗАСОБИ НЕГЛІКОЗИДНОЇ ПРИРОДИ

Серцеві глікозиди є високоефективними препаратами для лікування серцевої недостатності. Але їх широке використання обмежене через незначну широту терапевтичної дії, значну кількість побічних ефектів і протипоказань. У наш час у клінічну практику впроваджені синтетичні нестероїдні препарати з кардіотонічними властивостями.

За механізмом дії кардіотонічні засоби неглікозидної природи поділяють на такі групи.

1. Засоби, що стимулюють β_1 -адренорецептори: *дофамін, добутамін, допексамін, ібопамін*.

2. Інгібітори фосфодіестерази: *амринон, мілринон, еноксимон*.

3. Препарати, що підвищують спорідненість скорочувальних міофібрил кардіоміоцитів до кальцію (сенситизатори кальцію): *левосимендан*.

Найбільший інтерес як стимулятори серцевої діяльності мають дофамін і добутамін.

Дофамін є попередником норадреналіну. В середніх терапевтичних дозах він стимулює дофамінові рецептори і β_1 -адренорецептори. Внаслідок цього посилюються скорочення серця. Препарат розширює ниркові та мезентеріальні судини, що є

результатом збудження дофамінових рецепторів гладеньких м'язів судин. У великих дозах дофамін може збуджувати α -адренорецептори. Застосовують дофамін при тяжкій серцево-судинній недостатності, при шоківих станах, тяжких формах артеріальної гіпотензії, для підвищення діурезу.

Більш вибірково діючим препаратом є β_1 -адреноміметик **добутамін**. Препарат стимулює роботу серця, не впливаючи на тонус судин. Використовують добутамін при гострій декомпенсації функції серця.

Вводять дофамін і добутамін внутрішньовенно крапельно.

Допексамін є синтетичним катехоламіном, за хімічною будовою подібний до допаміну. Стимулює допамінові A_1 -, A_2 -, β_2 -, меншою мірою β_1 -адренорецептори. Внаслідок цього виявляє позитивний інотропний та хронотропний ефекти. Не впливає на потребу міокарда в кисні та артеріальний тиск. У хворих із хронічною серцевою недостатністю збільшує нирковий кровообіг і діурез.

Використовують допексамін для лікування тяжкої хронічної серцевої недостатності, під час або після операцій на серці. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно. Застосування великих доз іноді може спричинити тремор, тахікардію, аритмії.

Ібопамін є діізобутиловий ефір метилдопаміну. Стимулює допамінові A_1 -, A_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецептори, що призводить до позитивного інотропного ефекту, зниження опору ниркових судин, підвищення діурезу. Препарат застосовують для лікування хворих із декомпенсованою серцевою недостатністю, у разі наявності протипоказань до використання серцевих глікозидів. Призначають усередину по 100 мг 2–3 рази на добу. У великих дозах ібопамін може зумовити короткочасне підвищення артеріального тиску.

Останнім часом у медичній практиці застосовують синтетичні препарати, в яких інотропна дія поєднується зі сприятливим впливом на коронарний кровообіг. До таких препаратів відносять **амринон**, який блокує активність фосфодієстерази і сприяє накопиченню цАМФ у міокарді (рис. 1). Це супроводжується виходом кальцію із ендоплазматичного ретикулума кардіоміоцитів, активацією натрій-кальцієвого обміну, інактивацією аденозинових (A_1) рецепторів. Застосовують препарат при серцевій недостатності, яка резистентна до терапії серцевими глікозидами. Призначають його для приймання всередину і внутрішньовенного введення. Ефект препарату триває близько 4–7 годин. Однак амринон часто може стати причиною

побічних ефектів: тромбоцитопенії, диспептичних розладів, гіпотензії, аритмій, порушення функції нирок, подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Механізм дії **мілринону** такий самий, як у амринону, але активність препарату у 20 разів вища. Крім того, застосування препарату не супроводжується такою кількістю побічних ефектів (не спричиняє розвитку тромбоцитопенії). Вводять мілринон внутрішньовенно. Тривалість ефекту коливається в межах 48–72 годин. Застосовують мілринон для короткочасної терапії гострої серцевої недостатності.

Серед нових неглікозидних кардіотонічних лікарських засобів, що впроваджуються у клінічну практику терапії серцевої недостатності, є сенситизатори кальцію, зокрема **левосимендан**. Механізм його дії пов'язаний із сенсibiliзацією міофібрил серця до іонів кальцію. Це обумовлено зв'язуванням препарату з тропоніном С. У результаті посилюється сила серцевих скорочень без збільшення потреби в кисні (рис. 1). Крім того, препарат збільшує коронарний кровотік і знижує периферичний опір судин. Це сприятливо впливає на серце при гострій серцевій недостатності. Левосимендан призначають для нетривалого лікування гострої та декомпенсованої хронічної серцевої недостатності. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно. Тривалість дії – 6–24 години. Серед побічних ефектів відзначаються: гіпотонія, тахікардія, аритмії, анемія, гіпокаліємія.

1.2. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Антигіпертензивними називають лікарські засоби різної хімічної будови, які здатні знижувати підвищений артеріальний тиск.

Гіпертонічна хвороба – найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи. Нею страждає 25–30 % населення світу, причому частота захворювання вища в Японії та високорозвинених країнах Європи й Америки. Близько 80 % усіх випадків підвищеного артеріального тиску припадає на частку есенціальної (первинної) гіпертензії, решту 20 % становлять симптоматичні гіпертензії (ниркові, ендокринні та інші).

Існують різні точки зору про первинні механізми есенціальної гіпертонічної хвороби. Найчастіше етіотропними факторами є психоемоційні перевантаження і вікові зміни в діенцефалогіпоталамічних структурах. Важливу роль відіграє також спадковий фактор, а також шкідливі звички (надмірне вживання кухонної солі, алкоголю, кави), надлишкова вага, низька фізична активність. На початкових стадіях захворювання спостерігається надмірна активація симпатoadреналової системи. Це супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням тону судин, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зміни в нирках супроводжуються зменшенням виведення натрію і води із організму. Як наслідок – збільшення об'єму циркулюючої крові й накопичення натрію у судинних стінках, що супроводжується набряком і потовщенням останніх. Одночасно у клітинах гладеньких м'язів судин підвищується вміст іонізованого кальцію. Все це є причиною підвищення чутливості м'язових клітин судин до дії ендогенних пресорних речовин (катехоламінів, ангіотензину II та ін.). Поступово розвивається гіпертрофія м'язового шару. Ці процеси виражені переважно у дрібних артеріолах.

Класифікація антигіпертензивних засобів

За ефективністю та значенням у лікуванні гіпертонічної хвороби велику кількість антигіпертензивних засобів можна розділити на основні та допоміжні засоби.

До групи основних антигіпертензивних засобів відносять:

1. β -Адреноблокатори.
2. Блокатори кальцієвих каналів.
3. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.
4. Блокатори рецепторів ангіотензину II.

5. Сечогінні засоби.

До групи допоміжних антигіпертензивних засобів належать:

1. Інгібітори вазопептидаз.
2. α -Адреноблокатори.
3. α, β -Адреноблокатори.
4. Центральні α_2 -адреноміметики.
5. Гангліоблокатори.
6. Симпатолітики.
7. Міотропні спазмолітики.
8. Агоністи імідазолінових II-рецепторів.
9. Прямі інгібітори реніну.

Використання препаратів основної групи в еквівалентних дозах, порівняно із препаратами другого ряду, призводить до однакового зниження АТ та істотного зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

1.2.1. ОСНОВНІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

1.2.1.1. β -Адреноблокатори

Завдяки подібності хімічної структури β -адреноблокаторів і катехоламінів препарати цієї групи взаємодіють із β -адренорецепторами постсинаптичних мембран і усувають вплив катехоламінів на серце та судини. Першим β -адреноблокатором, що використовується у медичній практиці із 1964 року, був пропранолол, вивчений та впроваджений у клінічну медицину відомим англійським ученим Д. В. Блеком.

Блокатори поділяють на окремі групи на основі тих чи інших характерних властивостей.

1. Відповідно до спорідненості до типу β -адренорецепторів виділяють селективні β_1 - та неселективні $\beta_{1,2}$ -адреноблокатори. β_1 -Адренорецептори містяться у клітинах міокарда і провідної системи серця, клітинах юстагломерулярного апарату нирок та у жировій тканині. β_2 -адренорецептори в значних кількостях зосереджені у клітинах гладеньких м'язів бронхів, деяких судинних ділянок (переважно скелетних м'язів), вагітної матки, печінки, скелетних м'язів, підшлунковій залозі, а також на мембранах пресинаптичних закінчень адрено- та холінергічних волокон. У центральній нервовій системі є обидва типи β -адренорецепторів.

Однак під час застосування β_1 -адреноблокаторів у великих дозах вибірковість дії втрачається, і препарати блокують також β_2 -адренорецептори. Тому важливе значення має правильне дозування β -адреноблокаторів.

2. Препарати із *внутрішньою симпатоміметичною активністю* та препарати, що не мають такої активності. Препарати із внутрішньою симпатоміметичною активністю мають у хімічній структурі молекули аміно- або гідроксильні групи у боковому ланцюгу ароматичного кільця, що зумовлює здатність цих препаратів поряд із блокувальною дією стимулювати активні центри β -адренорецепторів у фізіологічних межах. Завдяки цьому частота серцевих скорочень міокарда у спокої істотно не знижується, а β -блокувальний вплив на активність синусового вузла проявляється під час фізичних та емоційних навантажень (тобто за умов підвищеної активності катехоламінів).

Ураховуючи здатність препаратів блокувати той чи інший тип β -адренорецепторів та наявність у них симпатоміметичної активності, β -адреноблокатори поділяють на такі групи.

1. Некардіоселективні препарати:

а) без внутрішньої симпатоміметичної активності: *пропранолол (анаприлін), надолол (коргард)*;

б) із внутрішньою симпатоміметичною активністю: *піндолол (віскен), окспренолол (тразикор), соталол (соталекс)*.

2. Кардіоселективні препарати:

а) без внутрішньої симпатоміметичної активності: *метопролол (вазокардин), атенолол (тенормін), небіволол (небілет), бетаксоллол (локрен), бісопролол (конкор)*;

б) із внутрішньою симпатоміметичною активністю: *ацебуталол (сектрал), талінолол (корданум), целіпролол (целіпрол)*.

3. Препарати з *мембраностабілізуючою активністю* та без неї. Мембраностабілізуюча активність β -блокаторів зумовлена зниженням проникності мембран для іонів Na^+ та K^+ (у провідній системі серця та робочому міокарді) та сприяє протиаритмічній дії препаратів. Цей вид активності виражений у *пропранололу, окспренололу, ацебуталолу*; меншою мірою – у *надололу, піндололу і метопрололу*.

4. Також β -блокатори відрізняються ступенем ліпофільності молекул та здатністю проникати через різні мембрани, зокрема через гематоенцефалічний бар'єр.

Гідрофільні β -адреноблокатори погано всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, виділяються з організму переважно нирками в незміненому вигляді або у вигляді активних метаболітів. Вони характеризуються тривалим часом напіввиведення (6–24 години). Препарати цієї групи не проникають або слабо проникають через гемато-енцефалічний бар'єр, тому позбавлені анксиолітичного ефекту. До гідрофільних β -адреноблокаторів належать: *атенолол, надолол, соталол, целіпролол, бетаксол*.

Ліпофільні β -адреноблокатори (*метопролол, пропранолол, окспренолол, небіволол*) швидко і практично повністю всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, біотрансформуються у печінці, виводяться із організму із жовчю. Мають короткий час напіввиведення (1–5 годин). Препарати легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і здатні зв'язуватися з бета-рецепторами в центральній нервовій системі.

Амфифільні β -адреноблокатори (*бісопролол, піндолол, ацебуталол*) мають здатність розчинятися у жирах та воді. Ці препарати виводяться з організму як унаслідок печінкового метаболізму, так і за допомогою ниркової екскреції.

Антигіпертензивний ефект β -блокаторів зумовлений блокуванням β_1 -адренорецепторів серця, внаслідок чого зменшуються частота та сила серцевих скорочень, хвилинний об'єм циркулюючої крові, адренергічні реакції на фізичні навантаження. Також зменшується потреба міокарда у кисні. Хвилинний об'єм циркулюючої крові зменшується на 10–25 % при однократному введенні препарату, а при подальшому регулярному застосуванні ця величина становить близько 5–15 %. Препарати із внутрішньою симпатоміметичною активністю менше впливають на хвилинний об'єм циркулюючої крові, але їх гіпотензивна активність від цього не знижується.

Важливе значення для гіпотензивного ефекту має здатність препаратів блокувати β -адренорецептори клітин юкстагломерулярного апарату нирок і таким чином зменшувати секрецію реніну. В результаті знижуються утворення ангіотензину II і продукція альдостерону.

β -Адреноблокатори з ліпофільними властивостями проникають через гематоенцефалічний бар'єр і заспокійливо впливають на центральну нервову систему. Тривале застосування цих препаратів супроводжується пригніченням центральних ланок регуляції тону симпатичної нервової системи.

У гіпотензивній дії неселективних β -адреноблокаторів має значення блокування пресинаптичних β_2 -адренорецепторів, що супроводжується зменшенням секреції норадреналіну в синапсах та зниженням стимуляції адренорецепторів судин та серця.

β -Адреноблокатори показані при есенціальній і симптоматичній артеріальній гіпертензії. Початковий гіпотензивний ефект розвивається через кілька годин з моменту приймання. Стабільно виражене зниження артеріального тиску спостерігається впродовж тривалого строку, у зв'язку з чим ефективність β -блокаторів доцільно оцінювати через 3–4 тижні від початку використання. Доцільніше призначати β -адреноблокатори хворим із ознаками гіперсимпатикотонії (тахікардія, великий пульсовий тиск, гіперкінетичним синдромом, що розвивається у відповідь на фізичне навантаження). Лікування β -адреноблокаторами починають з мінімальних доз, кожні 2–4 тижні дозу збільшують до досягнення оптимальної терапевтичної дози. Така доза не викликає гіпотензії, брадикардії та затримання рідини в організмі.

Крім того, β -адреноблокатори застосовують для лікування тахіаритмій (переважно надшлуночкової локалізації); стенокардії напруження, не чутливої до терапії нітратами; гіпертрофічних кардіоміопатій; тиреотоксикозів, при паркінсонізмі судинного походження з переважанням клініки тремтячого гіперкінезу.

Основними побічними ефектами, що обмежують застосування β -адреноблокаторів невибіркової дії, є бронхоспазм і розлади периферичного кровообігу (похолодіння кінцівок, симптоми переміжної кульгавості). Під час призначення неселективних β -адреноблокаторів хворим із цукровим діабетом іноді спостерігається гіпоглікемія, зумовлена пригнічувальним впливом препаратів на процеси гліколізу. Крім того, терапія $\beta_{1,2}$ -адреноблокаторами супроводжується погіршенням ліпідного обміну, збільшенням кількості ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності, що сприяє розвитку атеросклерозу. Сучасні селективні β -адреноблокатори не мають такого впливу на параметри вуглеводного та ліпідного метаболізму, хоча за умов використання їх у високих дозах вони діють як неселективні, тобто можуть викликати певні метаболічні ефекти.

Серед побічних ефектів при терапії селективними та неселективними β -блокаторами можуть спостерігатися брадикардія,

порушення атріовентрикулярної провідності. Як виявилось, серцева недостатність під час застосування β -адреноблокаторів розвивається в меншій кількості випадків, ніж очікувалось, оскільки зниження артеріального тиску полегшує роботу серця до такого ступеня, що робота серця не погіршується навіть за умови зменшеного серцевого викиду. Відчуття втоми, пов'язане зі зменшенням церебрального кровотоку, може спостерігатися при терапії будь-яким препаратом зазначеної групи. β -Адреноблокатори, що проникають у центральну нервову систему, можуть бути причиною безсоння, тривожних снів, галюцинацій.

Ще одним ускладненням при систематичній терапії β -адреноблокаторами є «синдром віддачі», що розвивається при раптовому припиненні приймання препарату. Він проявляється гіпертонічними кризами і нападами стенокардії й тахіаритмії. Поступова відміна препарату і перехід на інші схеми лікування є найбільш простим і надійним способом попередження «синдрому віддачі».

Абсолютними протипоказаннями до призначення β -адреноблокаторів є атріовентрикулярна блокада II–III ступенів, брадикардія (ЧСС < 55), бронхіальна астма. Не рекомендують призначати β -адреноблокатори вагітним, оскільки препарати підвищують тонус матки, хворим із заворюванням периферичних артерій, метаболічним синдромом, порушенням тесту толерантності до глюкози, хронічними обструктивними захворюваннями легень.

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують усі групи β -адреноблокаторів: кардіоселективні та неселективні, із внутрішньою симпатоміметичною активністю та без неї. Проте перевагу необхідно віддавати пролонгованим лікарським формам, що діють упродовж 24 годин, таким як бісопролол, бетаксоллол, небіволол, пролонгований метапролол.

Пропранолол (анапрілін) – неселективний β -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності, проте з вираженим мембраностабілізуючим ефектом. Після прийому всередину біодоступність становить менше 30 %, $T_{1/2}$ – 2–3 год. Пропранолол метаболізується у печінці, виводиться нирками у вигляді метаболітів. Препарат призначають усередину. Лікування артеріальної гіпертензії розпочинають із невеликих доз (10–20 мг), поступово добову дозу збільшують упродовж 2–3 тижнів до ефективної (160–180–240 мг) під

контролем ЧСС та АТ. У разі раптової відміни пропранололу розвивається «синдром віддачі».

Атенолол (сотазексал) – кардіоселективний гідрофільний β-адреноблокатор, без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності. Препарат негативно впливає на ліпідний метаболізм, зокрема зменшує ЛПВЩ та коефіцієнт атерогенності. Атенолол позбавлений седативного ефекту, повільно всмоктується у кишечнику і характеризується значною тривалістю дії. Призначають, як правило, 1 раз на добу.

Бетаксол (локрен) – кардіоселективний β-адреноблокатор, без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності, з вираженою тривалою дією (до 24 годин). Препарат майже не впливає на рівень глюкози та ЛПВЩ, тому може застосовуватися у разі супутнього цукрового діабету й атеросклерозу. Має високу ліпофільність. Добре (більше 95 %) усмоктується у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність при пероральному застосуванні становить 80–90 %, що зумовлено відсутністю ефекту першого проходження через печінку. Метаболізується у печінці, виводиться у вигляді метаболітів нирками, $T_{1/2}$ становить 14–22 годин, тому призначають 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект у разі регулярного використання розвивається через 1–2 тижні.

Бісопролол (конкор) – один із найбільш селективних β-адреноблокаторів, без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності, є метаболічно нейтральним. Має амфіфільні властивості та високу біодоступність (більше 90 %). Завдяки пролонгованій дії препарат призначають 1 раз на добу.

Метопролол (вазокардин, корвітол) – кардіоселективний β-адреноблокатор, без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої дії, із частковим вазодилатувальним ефектом. Біодоступність становить 50 %, інтенсивно метаболізується у печінці. Препарат існує у вигляді метапрололу тартрату, який призначають двічі на добу, та метапрололу сукцинату, що має тривалу дію і застосовується 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект метапрололу розвивається швидко, систолічний тиск знижується через 15 хв, максимально – через 2 год. Діастолічний тиск знижується після декількох тижнів регулярного використання.

Небіволол (небілет) – високоселективний β-адреноблокатор, який модулює синтез оксиду азоту ендотелієм судин та викликає ендотеліязалежну вазодилатацію, що зумовлює антиангінальну дію.

Препарат не має негативного впливу на вуглеводний метаболізм. Після прийому всередину швидко всмоктується. Дія триває 24 години. Антигіпертензивний ефект розвивається після першого тижня лікування, збільшується до 4-го тижня регулярного використання. У разі тривалої терапії гіпотензивна дія може утримуватися до 12 місяців. Після відміни препарату артеріальний тиск повільно повертається до вихідних показників, без «синдрому відміни» у вигляді гіпертонічного кризу.

1.2.1.2. Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

На поверхні мембрани кардіоміоцитів і судин іонів кальцію міститься в 10000 разів більше, ніж усередині клітин. З позаклітинного простору в цитозоль вони проникають спеціальними повільними кальцієвими каналами після відкриття їх при збудженні клітинної мембрани (стан деполяризації). Своїй назві антагоністи кальцію завдячують відомому німецькому фізіологу Альбрехту Флекенштейну, який першим показав, що деякі похідні фенілалкіламінів зменшують вплив іонізованого кальцію на клітини. За понад 40-річний період широкого клінічного застосування БКК посіли важливе місце у фармакотерапії різних захворювань.

Препарати, які відносять до групи блокаторів кальцієвих каналів (БКК), поділяють на 3 покоління:

I покоління: *верапаміл, ніфедипін, дилтіазем.*

II покоління:

а) група верапамілу (похідні фенілалкіламінів): *галопаміл, аніпаміл, фаліпаміл;*

б) група ніфедипіну (похідні дигідроперидину): *амлодипін, ісрадипін, фелодипін, нітрендипін, німодипін, нікардипін, лерканідипін, лациданін* та ін.;

в) група дилтіазему (похідні бензотіазепінів): *клентіазем.*

III покоління: *нафтопідил, емопаміл.*

Основні відмінності препаратів другого покоління від першого – це більша тривалість дії, більш висока тканинна специфічність, менша кількість небажаних ефектів. III покоління – це БКК, у яких додатково виражені особливі властивості: α -адреноміметична активність у нафтопідилу; симпатолітична активність – у емопамілу.

БКК блокують потенціалзалежні кальцієві канали у мембранах кардіоміоцитів та гладеньких м'язів судин (рис. 2). Це

супроводжується зниженням загального периферичного опору судин і зменшенням скоротливості міокарда. Крім того, препарати зменшують агрегацію тромбоцитів, пригнічують автоматизм клітин синусового вузла та ектопічних осередків у передсердях і уповільнюють проведення через атріовентрикулярний вузол.

Розрізняють шість типів потенціалзалежних кальцієвих каналів: L, T, N, P, R та Q. БКК впливають на повільні канали L-типу. Приймання препаратів цієї групи супроводжується значним зниженням концентрації цитоплазматичного кальцію і розслабленням клітин гладеньких м'язів артерій. Доведено, що вміст внутрішньоклітинного кальцію у хворих гіпертонічною хворобою підвищений, що є причиною схильності до генералізованої вазоконстрикції. Ефект БКК щодо венозних судин виражений незначно.

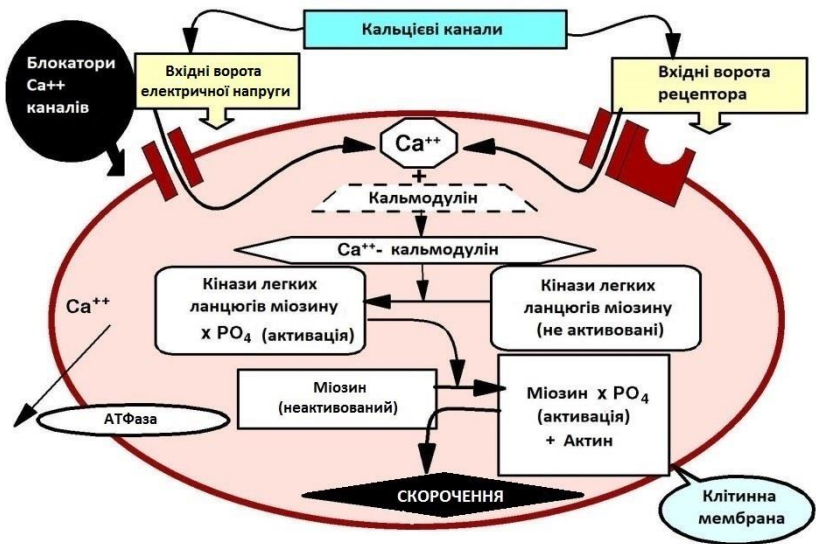


Рисунок 2 – Механізм дії блокаторів кальцієвих каналів
(за Д. О. Харкевичем, 2010)

Антигіпертензивний ефект пов'язаний із впливом препаратів на серце. На відміну від клітин гладеньких м'язів судин деполяризація мембран м'язових волокон передсердь і шлуночків пов'язана з рухом іонів натрію через «швидкі» натрієві канали та іонів кальцію через «повільні» кальцієві канали L-типу. В синоатріальному й атріовентрикулярному вузлах деполяризація більшою мірою залежить від швидкості входу іонів кальцію через «повільні» канали.

Зменшуючи скоротливу функцію міокарда, БКК сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка. На відміну від інших груп антигіпертензивних препаратів призначення БКК не супроводжується явищами ортостатичної гіпотензії. Препарати в терапевтичних дозах не впливають на нормальний рівень артеріального тиску, не проявляють негативної дії на вуглеводний, ліпідний, пуриновий обміни, що дозволяє призначати їх хворим на цукровий діабет, атеросклероз, подагру. БКК не зменшують кровотік у кінцівках, не впливають на фізичну витривалість. Препарати здатні посилювати виведення води та іонів натрію із організму.

БКК вводять парентерально, призначають для приймання всередину та сублінгвально. Препарати добре всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, зв'язуються з білками крові, проникають у різні тканини та органи, зокрема й центральну нервову систему. Тривалість дії препаратів I покоління – 4–6 годин, II – до 12 годин.

Препарати майже повністю біотрансформуються печінкою, виводяться переважно через нирки.

Основні показання для призначення БКК – це гіпертонічна хвороба, гіпертонічні кризи (ніфедипін), гіпертонічна хвороба в поєднанні з ішемічною хворобою серця або при схильності до пароксизмальної суправентрикулярної тахіаритмії, нефрогенна гіпертонія, гіпертонія з порушенням мозкового кровообігу, мігрень, хвороба Рейно, тромбози, гіпертрофічні кардіоміопатії, холодний бронхоспазм та ін.

БКК при тривалому застосуванні можуть стати причиною головного болю, запаморочення, припливів (почервоніння шкіри обличчя). У перші дні лікування БКК можуть розвинути набряки стоп, гомілок, ліктів унаслідок стазу судин і порушення місцевої мікроциркуляції. Спостерігається брадикардія (частіше при призначенні верапамілу), іноді – рефлекторна тахікардія (при призначенні ніфедипіну). Приймання БКК може супроводжуватися закрепами.

Протипоказані БКК при супутній атріовентрикулярній блокаді II–III ступенів, брадикардії (ЧСС < 55).

Для планової терапії артеріальної гіпертензії рекомендується застосовувати БКК тривалої дії. Із препаратів короткої дії при монотерапії артеріальної гіпертонії легкого і середнього ступенів тяжкості використовують верапаміл та ніфедипін.

Верапаміл (ізоптин, лекоптин, фіноптин) належить до БКК похідних фенілалкаміну. Препарат має більш виражений вплив на міокард та провідну систему серця, ніж на судини. Верапаміл знижує скоротливість міокарда (негативна іотропна дія), пригнічує автоматизм синусового вузла, подовжує атріовентрикулярну провідність, зменшує периферичний опір судин. Таким чином, має антиангінальну, протиаритмічну та антигіпертензивну дії. Призначають препарат усередину та внутрішньовенно. Період напіввиведення становить 4,5 год. За тривалого використання верапаміл має властивість накопичуватися в організмі, при цьому період напіввиведення подовжується до 12 год. Метаболізується у печінці, виводиться нирками. Використовується для лікування артеріальної гіпертензії, стабільної стенокардії напруження, вазоспастичної стенокардії та суправентрикулярної тахікардії. За тривалого застосування може викликати гіпотонію, брадикардію та порушення провідності, периферичні набряки, закрепи.

Ніфедипін (коринфар, фенігідин) належить до похідних дигідропіридину короткої дії. Судинорозширювальна дія препарату більш виражена порівняно з антиангінальною та протиаритмічною. У разі перорального використання гіпотонічний ефект розвивається через 0,5–1 год і триває до 4–7 год, при сублінгвальному прийомі ефект настає через 1–5 год і триває до 4 год. Тому ніфедипін використовують як засіб невідкладної допомоги для лікування гіпертонічних кризів. Для систематичної терапії артеріальної гіпертензії застосовують пролонговані форми випуску, такі як **«ніфедипін ретард»**. У зв'язку із різким розширенням судин та подальшим рефлекторним підвищенням тону сипматичної нервової системи ніфедипін часто викликає побічні ефекти, такі як головний біль, припливи, периферичні набряки, тахікардія.

Амлодипін (стамло) є похідним дигідропіридину пролонгованої дії. Має тривалий гіпотонічний ефект, що наростає до 5–7-го дня від початку лікування. Незначно впливає на скоротливість міокарда та зовсім не впливає на функції синусового вузла й атріовентрикулярну

провідність. Є метаболічно нейтральним. За тривалого використання сприяє зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Після прийому всередину амлодипін повільно і майже повністю всмоктується із ШКТ. Володіє високою біодоступністю, що становить 60–80 %. Максимальна концентрація в крові настає через 6–12 год після перорального використання. При цьому прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату. Період напіввиведення становить 35–50 год, тому призначають 1 раз на добу. Амлодипін біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % яких екскретується разом із сечою, а 10 % – виводиться у незміненому вигляді. Препарат використовують для лікування артеріальної гіпертензії, стенокардії напруження. Амлодипін добре переноситься хворими, проте іноді викликає такі побічні ефекти: гіперемію шкірних покривів, периферичні набряки, гіпотонію.

Ісрадинін належить до похідних дигідропіридину. Має тривалу судинорозширювальну дію, що зберігається протягом 12 год після одноразового прийому всередину та досягає максимуму через 2–4 тижні систематичного лікування.

Гіпотензивна активність **нітрендиніну** втричі вища, ніж у ніфедипіну. Крім системної вазодилатації зі зменшенням периферичного опору судин, препарат розширює ниркові судини, збільшує виведення іонів натрію і води, підвищує вміст у крові натрійуретичного гормону. Найбільш виражений ефект спостерігається у пацієнтів похилого віку з гіпертонією на фоні низького рівня реніну. Препарат призначають 1 раз на добу. За тривалого приймання нітрендинін сприяє зворотному розвитку гіпертрофії міокарда. При гіпертонічних кризах препарат можна приймати під язик.

Фелодипін характеризується вираженим впливом на судини. Препарат не має негативної інотропної дії на міокард і не впливає на провідність. Фелодипін ефективний при гіпертонії будь-якого ступеня тяжкості, включаючи хворих похилого віку з нирковою гіпертензією. Порівняно з ніфедипіном препарат має вищу ефективність при призначенні у комбінації із сечогінними засобами і β-адреноблокаторами.

Лерканідипін (леркамен) є вазоселективним БКК із похідних дигідропіридину. Завдяки високій ліпофільності препарат має здатність акумулюватись у тканинах та справляти тривалий гіпотензивний ефект (до 24 год). Поряд із вазодилатацією

периферичних судин розширює аферентні й еферентні судини нирок та виявляє нефропротекторну дію. Метаболізується печінкою з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться нирками та кишечником.

1.2.1.3. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Історія відкриття інгібіторів інгіотензинперетворювального ферменту дуже цікава. Провідний фармаколог науково-дослідного фармацевтичного інституту фірми «Брістол-Майерс Сквібб» професор Зола Горовітц створив групу дослідників для пошуку нових гіпотензивних препаратів, куди залучив експериментального фармаколога професора Бурнарда Рубіна, біохіміка професора Давида Кушмана, спеціаліста з хімії пептидів професора Мігуела Ондетті.

Ця група дослідників спрямувала свої зусилля на пошук речовин, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, що відіграє основну роль у патогенезі гіпертонічної хвороби. Тому препарати, які можуть пригнічувати активність цієї системи, матимуть найбільш виражену гіпотензивну дію.

Відомий той факт: у Бразилії водиться змія, укуси якої спричиняє в людському організмі отруєння, основним симптомом якого є поступова гіпотонія, що призводила до летального кінця. З. Горовітц та інші дослідники з'ясували, що отрута цієї гадюки пригнічує активність АПФ, знижуючи АТ, а також чинить лікувальний вплив на перебіг інших серцево-судинних захворювань. Згодом зі зміїної отрути виділили очищений пептид, що міг використовуватись у клініці як інгібітор АПФ з очікуваним гіпотензивним ефектом. Однак з'ясувалося, що застосовувати пептид із лікувальною метою неможливо внаслідок значної токсичності, обмеженості сировини для одержання субстанції пептиду. Ціна на цей препарат буде дуже високою і його необхідно вводити парентерально. Щоб препарат можна було приймати як пігулку, у природному інгібіторі АПФ довелося білковий матрикс замінити на непептидний, зберігши при цьому його ферментативну активність. Однак це надзвичайно складне завдання, виконати яке технологічно важко.

Учені пішли іншим шляхом. Проведені дослідження дали змогу встановити хімічну структуру пептидів і розпочати пошук синтетичних сполук з інгібуючою властивістю щодо АПФ. Цілеспрямований скринінг маже 3000 хімічних сполук дав

можливість виявити найефективнішу сполуку такого механізму дії, перевірити її експериментально та клінічно. У жовтні 1975 року цей новий, оригінальний гіпотензивний препарат отримав назву каптоприл.

Класифікація ІАПФ:

I покоління: *каптоприл*.

II покоління: *еналаприл, лізиноприл, раміприл, беназеприл, фозиноприл, трандолаприл, квінаприл, периндоприл*.

III покоління: *зофенаприл*.

Для препаратів II та III поколінь характерні більш висока активність і тривалість дії, менша частота розвитку побічних ефектів.

За хімічною структурою інгібітори АПФ поділяють на препарати, що у своїй будові містять:

I сульфгідрильну групу – *каптоприл, зофенаприл*;

II карбоксильну групу – *еналаприл, лізиноприл, раміприл, трандолаприл, периндоприл, квінаприл, беназеприл*;

III фосфонільну групу – *фозиноприл*.

Наявність SH-групи часто пов'язують із такими побічними явищами, як нейтропенія, розлади смаку, головний біль, протеїнурія.

Ренін синтезується у кірковому шарі нирок (у клітинах юкстагломерулярного апарату) під впливом симпатичної імпульсації, а також при зменшенні ниркового кровотоку, зниженні артеріального тиску або збільшенні концентрації натрію в дистальних канальцях. Ренін, діючи на ангіотензиноген, відщеплює від нього ангіотензин I. Останній під впливом АПФ (кінази II) перетворюється в ангіотензин II. Процес утворення ангіотензину II відбувається у тканинах серця, головного мозку, легенів та інших органів. Висока концентрація АПФ виявлена в ендотелії судин. Із ангіотензину II у надниркових залозах утворюється ангіотензин III. Ангіотензини II і III стимулюють вивільнення альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію і еквівалентних кількостей води в нирках, а також стимулює секрецію калію. Ангіотензини II і III сприяють підвищенню судинної «жорсткості» й стимулюють синтез колагену, сприяючи фіброзу міокарда.

У різних тканинах виявлено 4 типи рецепторів для ангіотензину II. Основні серцево-судинні ефекти зумовлені стимуляцією ангіотензинових рецепторів першого типу (AT₁). Для ангіотензину II характерні надзвичайно виражена судинозвужувальна дія і кардіостимулювальний вплив. Крім того, ангіотензин II виконує функції ростового фактора кардіоміоцитів і клітин гладеньких м'язів судин, збільшує секрецію вазопресину, адренкортикотропного гормону і пролактину.

Важливо зазначити, що АПФ, крім перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, каталізує реакції інактивації брадикініну та енкефалінів, які розширюють судини, знижують артеріальний тиск, збільшують виведення натрію і води із організму, знижують агрегацію тромбоцитів, затримують калій в організмі. Препарати знижують активність перекисного окиснення ліпідів і покращують метаболізм вуглеводів.

Інгібітори АПФ зменшують утворення ангіотензину II і тим самим попереджають розвиток його ефектів (рис. 3). Крім того, інгібітори АПФ сприяють збереженню брадикініну та енкефалінів, посилюючи їх ефекти. В результаті зменшується тонус артеріальних і венозних судин, знижується артеріальний тиск, відмічається коронарна вазодилатація, зменшуються перед- та постнавантаження на серце, зменшується потреба міокарда в кисні, збільшується кровотік у серці, нирках та інших органах, зростають секреція та активність передсердного натрійуретичного гормону, збільшується діурез. Застосування інгібіторів АПФ супроводжується зменшенням гіпертрофії серцевого м'яза і судинної стінки. Зменшується ймовірність розвитку шлуночкових аритмій. Препарати мають нефропротекторну дію, оскільки знижують внутрішньоклубочкову гіпертензію та збільшують швидкість клубочкової фільтрації. ІАПФ також протидіють агрегації тромбоцитів, індукованій ангіотензином II, оскільки вони посилюють утворення оксиду азоту і простагліну.

За фармакокінетичними властивостями інгібітори АПФ поділяють на дві групи: перші – первинно активні препарати (каптоприл та лізиноприл), решта – пролікарські засоби, що утворюють активний метаболіт (прилат) після трансформації в печінці або слизовій шлунково-кишкового тракту. Проліки краще всмоктуються у ШКТ та виявляють більш тривалу дію.

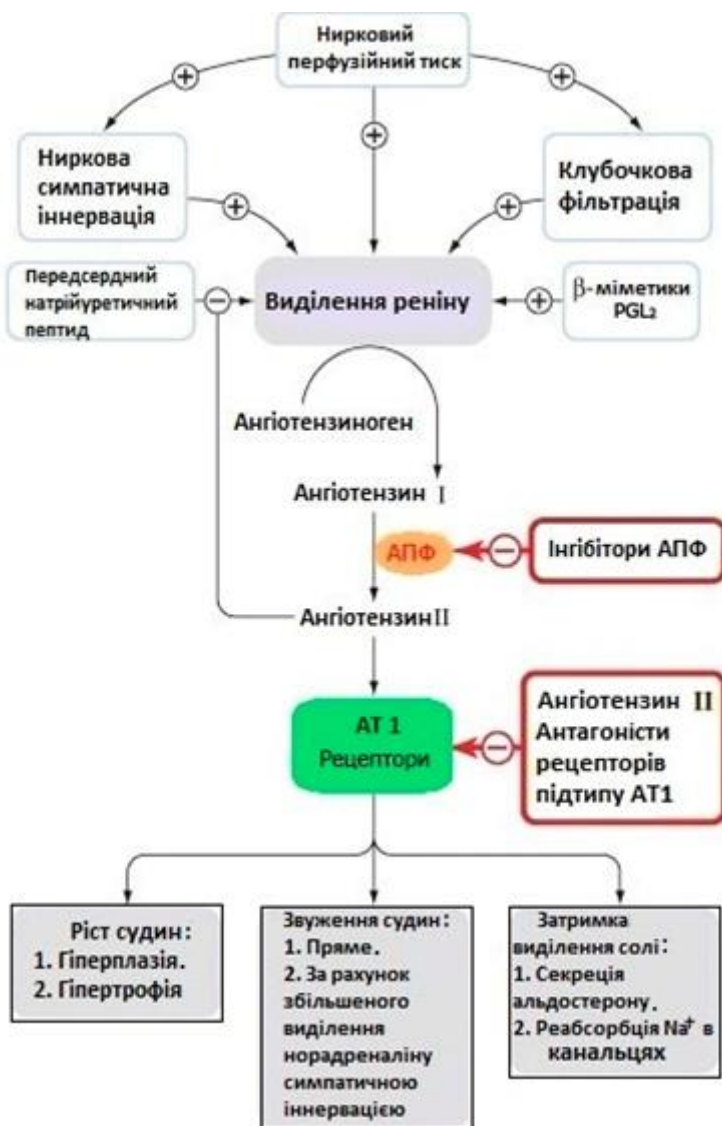


Рисунок 3 – Роль ренін-ангіотензинової системи у регуляції артеріального тиску (за Н. Rang et al., 2015):

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент;

AT-1 – ангіотензин-1;

PGL₂ – простагландини PGL₂

За здатністю інгібіторів АПФ розчинялись у ліпідах розрізняють:

Клас I. Ліпофільні ліки – *каптоприл*.

Клас II. Ліпофільні проліки (в організмі перетворюються на активні сполуки, що пригнічують активність ангіотензинперетворювального ферменту).

II. 1. Метаболіти, що виводяться нирками, – *периндоприл, трандолаприл, еналаприл*.

II. 2. Метаболіти, що виводяться через нирку та печінку, – *фозиноприл, спіраприл, зофеноприл*.

Клас III. Гідрофільні ліки – *лізиноприл*.

Ліпофільні препарати зв'язуються з білками плазми, метаболізуються в печінці та проникають через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри.

Препарати групи інгібіторів АПФ призначають усередину. Лише лізиноприл та еналаприл можна вводити внутрішньовенно. Препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Приймання препаратів не залежить від їжі (крім каптоприлу, який призначають за 2–3 години до прийому їжі).

Терапевтичний ефект каптоприлу розвивається через 1 годину, інших препаратів – через 2 години. Тривалість дії каптоприлу – 6 годин, зофеноприлу та еналаприлу – 12 годин, інших препаратів – 24 години.

Більшість ІАПФ та їх метаболітів виділяються нирками. Частина засобів (раміприл, беназеприл, периндоприл) на 60 % виводяться печінкою, тоді як фозиноприл, зофеноприл, трандолаприл і спіраприл характеризуються збалансованим виведенням через печінку та нирки.

Препарати ефективні при легкій, помірно тяжкій і рефрактерній до інших гіпотензивних засобів гіпертонічній хворобі. Препарати комбінують із гіпотензивними засобами центральної дії, БКК, β -адреноблокаторами, діуретиками. Інгібітори АПФ рекомендується призначати починаючи з малих доз, щоб попередити виражену гіпотензію (ефект першої дози).

Інгібітори АПФ збільшують кровотік у міокарді, печінці, мозку, нирках, не впливаючи на об'єм циркулюючої крові. У цілому ефективність препаратів пропорційна концентрації реніну в крові, хоча інгібітори АПФ знижують артеріальний тиск і у хворих з нормальною активністю реніну в плазмі (ефективність препаратів при цьому менша).

У наш час інгібітори АПФ призначають також для лікування хронічної серцевої недостатності. Завдяки зниженню тонуусу артеріол і вен препарати зменшують перед- і постнавантаження на серце, тиск у правому і лівому шлуночках. Через 3 місяці від початку приймання інгібіторів АПФ істотно зменшується гіпертрофія лівого шлуночка.

Застосовують інгібітори АПФ при постінфарктному кардіосклерозі. При діабетичній нефропатії препарати розширюють еферентну артерію і зменшують внутрішньоклубочкову гіпертензію (основну причину розвитку гломерулосклерозу).

При застосуванні інгібіторів АПФ можлива надмірна гіпотензія, розвиток якої більш імовірний у хворих, що раніше приймали високі дози діуретиків. Лікування препаратами часто супроводжується сухим кашлем, який не усувається за допомогою протикашльових засобів. Причиною кашлю є пригнічення інактивації брадикініну і підвищення синтезу простагландину E_2 у бронхах. Наслідком такої дії може стати і розвиток ангіоневротичного набряку. Інгібітори АПФ можуть бути причиною алергічних шкірних висипань, нейтропеній, порушення смакових відчуттів (втрата смаку, металічний присмак у роті), головного болю, запаморочення, гіперкаліємії.

Незважаючи на значну кількість побічних ефектів, інгібітори АПФ не мають вікових обмежень при призначенні, не викликають розвитку «синдрому віддачі». Однак їх призначення супроводжується повільним розвитком звикання.

Абсолютними протипоказаннями для лікування ІАПФ є ангіоневротичний набряк в анамнезі, алергія, двобічний стеноз ниркових артерій, гіперкаліємія. Хоча ІАПФ не протипоказані жінкам репродуктивного віку, лікування цими препаратами потрібно припинити за підозри на вагітність або при її діагностуванні. У разі використання ІАПФ упродовж другого та третього триместрів вагітності препарати можуть викликати аномалії плода (олігогідрамніон, гіпоплазія легень, сповільнення росту плода, дизгенез нирок, неонатальна анурія, смерть плода).

Каптоприл (капотен) – перший пероральний представник інгібіторів АПФ, є первинно активним препаратом. Добре всмоктується у шлунку, проте їжа зменшує його абсорбцію. Тому препарат необхідно призначати за 2–3 години до прийому їжі. Біодоступність становить 60–70 %. Максимальна концентрація у крові спостерігається через 1 годину після прийому, тривалість дії

становить 6–8 годин. Виводиться нирками у незміненому вигляді та у вигляді метаболітів.

Каптоприл застосовують усередину для лікування гіпертонічної хвороби, хронічної серцевої недостатності, інфаркту міокарда із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, діабетичної нефропатії. Сублінгвально препарат використовують для надання невідкладної допомоги хворим на гіпертонічний криз.

Наявність SH-групи у структурі каптоприлу є причиною виникнення низки побічних ефектів, зокрема сухого кашлю, шкірного висипу, агранулоцитозу, гіперкаліємії. Побічні ефекти є дозозалежними: менші дози препарату зменшують частоту побічних реакцій.

Еналаприл (енап, берліприл, ренітек) – належить до ліпофільних проліків. Після всмоктування у ШКТ еналаприл шляхом гідролізу в печінці перетворюється в активний метаболіт еналаприлат. Біодоступність становить 40 %. Антигіпертензивна дія розвивається через 1 год після прийому всередину, триває 24 год. У разі внутрішньовенного введення гіпотензивний ефект настає через 15 хв після введення і триває 6 год. Виводиться препарат переважно із сечею. Побічні ефекти трапляються значно рідше порівняно із каптоприлом, що зумовлено відсутністю у його молекулі сульфгідрильних груп.

Лізиноприл (диротон, ліприл) – є гідрофільним інгібітором АПФ, не підлягає попередній біотрансформації у печінці. Володіє тривалою гіпотензивною дією. Після прийому всередину антигіпертензивний ефект розвивається через 1–2 год, досягає максимуму через 4–6 год, триває до 36 год. Препарат практично повністю виводиться із сечею.

Периндоприл (престаріум) – ліпофільний інгібітор АПФ, який у печінці біотрансформується в активний метаболіт периндоприлат, що виявляє тривалу гіпотензивну дію. Антигіпертензивний ефект розвивається через 1,5–2 год, триває 24 год. Основний шлях виведення – нирки.

Раміприл (тритаце) – проліки, ліпофільний препарат. Активний метаболітом є раміприлат, що утворюється після метаболізму раміприлу в печінці. Гіпотензивна дія настає через 1–2 год і триває до 12 год. Виводиться приблизно 50 % через нирки та 50 % печінкою.

Трандолаприл є одним із найбільш ефективних і тривало діючих препаратів цієї групи. За блокуючою дією на АПФ, його активний

метаболіт трандолаприлат у 6–10 разів перевищує еналаприл. Тривалість гіпотензивного ефекту досягає 48 годин. Препарат має подвійний шлях елімінації з організму: 30 % виводиться нирками та 70 % через печінку.

Зофеноприл (зокардіс) – SH-вмісний ліпофільний інгібітор АПФ III покоління. Добре всмоктується у ШКТ (96 %), шляхом гідролізу в печінці перетворюється в активний метаболіт зофеноприлат. Після прийому всередину максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається протягом 60 хв. Антигіпертензивна дія триває 24 год. Завдяки наявності у своїй структурі двох SH-груп препарат має антиоксидантну, кардіопротекторну та протишемічну активності. Приблизно 60 % зофенаприлу виводиться із сечею, решта (40 %) із жовчю та калом.

Частина хворих резистентна до гіпотензивної терапії інгібіторами АПФ. Це зумовлено тим, що утворення ангіотензину II регулюється не лише АПФ, а й іншими ензимами (хімазами, катепсином та ін.). Тому більш повного «виключення» ренін-ангіотензинової системи можна досягнути лише за допомогою блокаторів ангіотензинових рецепторів.

1.2.1.4. Блокатори рецепторів ангіотензину II

Родоначальником цієї групи препаратів є *саралазин*, який на сьогодні втратив своє значення і не застосовується в клінічній практиці. У 1992 році в медичну практику був упроваджений лозартан (козаар). Пізніше були розроблені інші препарати.

Залежно від хімічної структури блокатори рецепторів ангіотензину II поділяють на такі:

I. Біфенілові похідні тетразолу: *лозартан*, *ірбесартан*, *кандесартан*, *олмесартан*.

II. Небіфенілові похідні тетразолу: *телмісартан*.

III. Небіфенілові нететразоли: *епросартан*.

IV. Негетероциклічні сполуки: *валсартан*.

Препарати блокують ангіотензинові рецептори (AT₁) у судинах, надниркових залозах та інших органах, знижують рівень альдостерону і норадреналіну в крові (рис. 3). В результаті зменшується загальний периферичний опір судин, знижуються системний артеріальний тиск і тиск у малому колі кровообігу. При блокаді AT₁-рецепторів у крові підвищується концентрація реніну, ангіотензину I, ангіотензину II. Підвищення останнього приводить до стимуляції AT₂-рецепторів, які активують натрійурез і розширюють судини, стимулюючи

вивільнення NO, а також пригнічують проліферацію ендотелію. Натрійуретичний та діуретичний ефекти також сприяють дилатації судин. Блокатори ангіотензинових рецепторів не впливають на метаболізм брадикініну. Гіпотензивна активність препаратів не нижча, ніж в інгібіторів АПФ, але препарати краще переносяться хворими.

Залежно від характеру взаємодії з АТ₁-рецепторами АТ₁-блокатори поділяються на конкурентні та неконкурентні антагоністи ангіотензину II. До конкурентних АТ₁-блокаторів належать лозартан, епросартан, ірбесартан, олмесартан, до неконкурентних – активні метаболіти кандесартану цилексетилу (кандесартан) та лозартану (EXP-3174), валсартан, телмісартан.

Препарати призначають ентерально незалежно від приймання їжі. Біодоступність становить близько 30 %. Блокатори ангіотензинових рецепторів проникають у різні тканини та органи, зв'язуються з білками плазми. Антигіпертензивний ефект розвивається впродовж 6 годин, зберігається до 24 годин. Призначають препарати 1 раз на добу. Максимальний ефект спостерігається через 3–6 тижнів постійного приймання і зберігається тривалий час після відміни препарату. Виводяться блокатори ангіотензинових рецепторів та їх метаболіти через печінку.

Препарати призначають при гіпертонічній хворобі, реноваскулярній гіпертензії, для діагностики підвищеної активності ренін-ангіотензинової системи, при хронічній серцево-судинній недостатності, у разі непереносимості інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Приймання блокаторів ангіотензинових рецепторів може супроводжуватися головним болем, ортостатичною гіпотензією, тахікардією, гіперкаліємією, кашлем (рідше, ніж при застосуванні інгібіторів АПФ). Перелічені побічні ефекти не мають сталого характеру. Абсолютними протипоказаннями до застосування препаратів цієї групи є гіперкаліємія та двобічний стеноз ниркових артерій. Препаратам цієї групи властива тератогенна дія, у зв'язку з чим їх не можна призначати під час вагітності.

Лозартан (лозан) – кокурентно блокує АТ₁-рецептори. Після всмоктування у шлунку препарат біотрансформується у печінці з утворенням активного метаболіту EXP-3174, який володіє більш сильною та тривалою дією, оскільки неконкурентно блокує рецептори ангіотензину II.

Період напівжиття лозартану становить 1,5–2 год, у той час як його активного метаболіту EXP-3174 становить від 4 до 9 год. Тому

антигіпертензивний ефект препарату триває 24 год. Лозартан та EXP-3174 виводяться із організму головним чином (на 90 %) печінкою із жовчю, лише 10 % екскретується нирками. Лозартан додатково має властивість виводити сечову кислоту із організму та знижувати її рівень у сироватці крові.

Ірбесартан (апровель) є активним конкурентним блокатором АТ₁-рецепторів із високою біодоступністю – 60–85 % та тривалим періодом напівжиття – 11–17 год. Гіпотензивний ефект триваліший за ефект лозартану, розвивається до кінця 3–6-го тижня від початку прийому. Препарат екскретується печінкою, 20 % виводиться нирками.

Кандесартану цилексетил (кандекор) належить до проліків. Після всмоктування у шлунково-кишковому тракті швидко і повністю у печінці перетворюється на активний метаболіт кандесартан, який неконкурентно блокує АТ₁-рецептори. Період напівжиття кандесартану становить 8–13 год, екскретується печінкою.

Олмесартан (кардосал) – конкурентно інгібує зв'язування ангіотензину II зі специфічними рецепторами 1-го субтипу. Після прийому всередину безпосередньо у шлунково-кишковому тракті олмесартану медоксоміл швидко гідролізується в активний метаболіт олмесартан. Період напівжиття олмесартану становить 12–18 год, що забезпечує тривалий гіпотензивний ефект препарату. Екскреція олмесартану відбувається здебільшого печінкою (~ 60 %) та сечею, проте 35–50 % препарату виводиться у незміненому вигляді

Епросартан (теветен) є активним селективним блокатором АТ₁-рецепторів. Окрім блокування АТ₁-рецепторів судин та наднирникових залоз, препарат блокує пресинаптичні АТ₁-рецептори у симпатичній нервовій системі, що призводить до гальмування вивільнення норадреналіну та зменшення стимуляції ним α_1 -адренорецепторів гладеньких м'язів. Це забезпечує епросартану додатково вазодилатувальний ефект. Біодоступність становить 13 %, період напівжиття – 5–9 год. Препарат виводиться печінкою, 37 % епросартану екскретується нирками.

Телмісартан (прайтор) належить до активних високоселективних антагоністів АТ₁-рецепторів. Препарат досить швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті, має високу біодоступність (50 %) та ліпофільність, а також тривалий період напіввиведення (понад 24 год), що забезпечує сталий та сильний антигіпертензивний ефект. Після прийому всередину гіпотензивна дія

розвивається впродовж 3 год, досягає максимуму до кінця 4–8-го тижня від початку використання. Препарат екскретується кишківником у незміненому вигляді.

Валсартан (вазан) – високоселективний блокатор АТ₁-рецепторів, немає активних метаболітів. Період напіжиття його у плазмі дорівнює 5–7 год, антигіпертензивний ефект триває 24 год, виводиться із жовчю та калом.

1.2.1.5. Діуретики

Дія діуретиків на нефрон супроводжується зменшенням реабсорбції натрію і води у ниркових каналцях. Це призводить до зниження об'єму циркулюючої крові та серцевого викиду. Зниження вмісту натрію у судинній стінці зменшує її чутливість до вазопресорних агентів. У разі тривалого використання малих доз діуретиків прямий діуретичний ефект відходить на другий план, а на перший виступає саме вазодилатація. Діуретики знижують як систолічний, так і діастолічний тиск, зберігають (або навіть збільшують) об'єм серцевого викиду.

Для лікування гіпертонічної хвороби застосовують переважно препарати **тіазидного та нетіазидного походження** із середньою силою діуретичної дії (гідрохлортіазид, хлорталідон, індапамід, оксодолін, клопамід), **«петлеві» діуретики** (фуросемід і торасемід) та **калійзберігаючі препарати** зі слабкою діуретичною дією (спіронолактон, тріамтерен, амілорид).

Препарати з середньою та слабкою діуретичною активністю не впливають на рівень артеріального тиску у здорових людей.

Сечогінні засоби мають гіпотензивний ефект на різних етапах захворювання. Їх призначають для лікування гіпертонічної хвороби у хворих похилого віку (особливо жінок), пацієнтам із низькою активністю реніну плазми, у разі наявності ознак затримання рідини (набряки), супутньої ішемічної хвороби серця, хронічної ниркової недостатності.

Побічними ефектами діуретиків є гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, гіперглікемія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, дисліпідемія та гіперкальціємія (частіше при застосуванні тіазидних препаратів), аритмії, метаболічний алкалоз, вторинний гіперальдостеронізм, алергія.

Таблиця 1.2.1.5. – Фармакокінетичні параметри діуретиків, що використовуються для лікування гіпертонічної хвороби

| Препарат | Біодоступність % | T _{1/2} , год | Основний шлях елімінації |
|----------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|
| Тіазидні діуретики | | | |
| Гідрохлортіазид | 60–80 | 10–12 | Нирки |
| Індапамід | 90–100 | 15–25 | Нирки + печінка (30 %) |
| Хлорталідон | 60–65 | 24–50 | Нирки + печінка |
| Хлоротіазид | 33–65 | 15–27 | Нирки + печінка |
| «Петлеві» діуретики | | | |
| Фуросемід | 10–90 | 0,3–3,4 | Нирки + печінка (40 %) |
| Торасемід | 80–90 | 0,8–6,0 | Нирки + печінка |
| Калійзберігаючі діуретики | | | |
| Аамілорид | 50 | 6–9 | Нирки + печінка (50 %) |
| Спіронолактон | 60–90 | 14 | Нирки + печінка (20 %) |
| Тріамтерен | 50 | 3–5 | Нирки + печінка |

Найбільш широкого використання в лікуванні гіпертонічної хвороби набув гідрохлортіазид (дихлотіазид, гіпотіазид), який, як правило, призначають один раз на день, підбираючи для кожного хворого індивідуальну дозу. Останнім часом була створена нова група тіазидоподібних діуретиків із вазодилатуючим ефектом, представниками якої є індапамід (арифон) та його пролонгована форма – індапамід-ретард. Під час лікування гіпертонії перевагу віддають препаратам тривалої дії (індапамід-ретарду, клопаміду та торасеміду), які призначають 1 раз на день або через 1–2 дні.

Діуретики істотно потенціюють дію гіпотензивних препаратів інших груп. Тому їх використовують для приготування комбінованих лікарських форм, до складу яких входять фіксовані дози двох або трьох активних компонентів.

1.2.2. ДОПОМІЖНІ ГІПОТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

1.2.2.1. Інгібітори вазопептидаз

Останнім часом у клінічній практиці з'явилися гіпотензивні препарати нового класу – інгібітори вазопептидаз *омапатрилат*, *міксатрилат*, *аладоτριлат*.

Вазопептидази представлені двома ферментами клітинних мембран: ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) і нейтральною ендопептидазою. Останній фермент каталізує інактивацію судинорозширювальних пептидів (натрійуретичного гормону, брадикініну та адреномедуліну).

Омапатрилат пригнічує активність АПФ і нейтральної ендопептидази. Це супроводжується зниженням рівня ангіотензину II і підвищенням активності вазодилатувальних пептидів. У результаті зменшуються периферичний опір судин і об'єм циркулюючої крові, знижуються артеріальний тиск і постнавантаження на міокард. Крім того, препарат проявляє кардіопротекторну дію.

Омапатрилат призначають усередину. Препарат добре всмоктується із кишечника, біодоступність його близько 30 %. У крові омапатрилат вступає у зв'язок з білками. Метаболізм препарату відбувається в печінці, основний шлях елімінації – нирки. Тривалість дії омапатрилату – близько 24 годин. Призначають його 1 раз на добу.

Омапатрилат призначають для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності.

Приймання препарату може супроводжуватися головним болем, кашлем, диспептичними розладами, шкірними висипаннями.

1.2.2.2. α -Адреноблокатори

До α -адреноблокаторів відносять *празозин*, *доксазозин*, *теразозин* (α_1 -адреноблокатори); *фентоламін*, *тропафен*, *піроксан* ($\alpha_{1,2}$ -адреноблокатори).

Неселективні α -адреноблокатори розширюють кровоносні судини внаслідок блокування α_1 - і α_2 -адренорецепторів (рис. 4). Однак ці препарати не застосовують для систематичного лікування артеріальної гіпертензії, оскільки вони не забезпечують тривалого гіпотензивного ефекту. Короткочасність дії зумовлена блокуванням α_2 -адренорецепторів пресинаптичних мембран, які регулюють

зворотний негативний зв'язок. Блокування цих рецепторів супроводжується надмірним вивільненням норадреналіну в синаптичні щілини. Це сприяє відновленню адренергічної передачі, що є причиною нестійкого блокування постсинаптичних α -адренорецепторів. Неселективні α -адреноблокатори використовують при підвищенні артеріального тиску на фоні високого рівня в крові адреналіну (при феохромоцитомі) і для купірування гіпертензивних кризів.

Стійке і тривале блокування постсинаптичних α -адренорецепторів спостерігається під час призначення селективних α_1 -адреноблокаторів (празозин, доксазозин та ін.), оскільки препарати не порушують функціонування зворотного негативного зв'язку в адренергічних синапсах. Блокування α_1 -адренорецепторів судин супроводжується зниженням загального периферичного опору, венозного повернення крові та навантаження на лівий шлуночок. Антигіпертензивний ефект α_1 -адреноблокаторів не супроводжується тахікардією та підвищенням хвилинного об'єму. Припускають, що, крім адренолітичної дії, празозин і доксазозин справляють помірний міотропний спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи судин. Для обох препаратів типова також протисклеротична дія. Вони знижують рівень ліпопротеїнів низької і дуже низької густини, дещо підвищують рівень ліпопротеїнів високої густини. Цей ефект особливо корисний у випадках поєднання артеріальної гіпертензії і гіперліпідемії.

Під час приймання всередину препарати добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Екскретуються препарати здебільшого з фекаліями, лише незначна частина введеної дози виводиться із організму із сечею. Празозин призначають двічі на день, доксазозин – 1 раз.

α_1 -Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонічної хвороби різного ступеня. Завдяки здатності зменшувати перед- та постнавантаження препарати застосовують у хворих із явищами серцевої та ниркової недостатності, застою у легеневих судинах. Відсутність істотного впливу на вуглеводний обмін дозволяє призначати α_1 -адреноблокатори хворим на цукровий діабет без коригування доз інсуліну. Празозин показаний при гіпертонії вагітних, а також при доброякісній гіперплазії передміхурової залози.

Під час приймання перших доз препаратів можливі головний біль, надмірна гіпотензія, сонливість. Іноді терапія α_1 -адреноблокаторами супроводжується сухістю в роті, закладеністю носа, проносами,

шкірними висипаннями, поліартритом, частим сечовипусканням, нетриманням сечі у жінок.

Одним із сучасних α_1 -адреноблокаторів є *урапідил (ебрантил)*. Препарат має комбінований механізм дії: селективно блокує постсинаптичні α_1 -адренорецептори та активує серотонінові 5-НТ1А-рецептори довгастого мозку (центральна симпатолітична дія). Внаслідок блокування α_1 -адренорецепторів препарат зменшує периферичний опір судин, що призводить до зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Агоністичний вплив на 5-НТ1А-рецептори призводить до пригнічення імпульсної активності серотонінергічних нейронів, що гальмує тонус симпатичної нервової системи. Це, у свою чергу, попереджує розвиток рефлекторної тахікардії на периферичну вазодилатацію.

Урапідил застосовують для лікування ускладнених гіпертензивних кризів, зокрема під час вагітності, рефрактерної артеріальної гіпертензії. Призначають внутрішньовенно болюсно та перорально. У разі внутрішньовенного введення гіпотензивний ефект розвивається впродовж 2 хвилин.

Препарат добре переноситься хворими. Із побічних ефектів може викликати головокружіння та головний біль.

1.2.2.3. α -, β -Адреноблокатори

До препаратів цієї групи відносять *лабеталол (трандат)* і *карведілол (корвазан, дилатренд)*.

Лабеталол блокує β_1 - , β_2 - та α_1 -адренорецептори. При цьому β -адреноблокувальна дія перевищує α -адреноблокувальну втричі. Препарат вводять усередину або внутрішньовенно (при гіпертонічному кризі). Лабеталол добре всмоктується із кишечника, частково руйнується у печінці. Виводиться нирками у вигляді метаболітів. Лабеталол розширює судини і знижує артеріальний тиск, істотно не змінюючи серцевого викиду. Тривалість дії препарату – 8–10 годин. За регулярного тривалого приймання препарату зменшується частота серцевих скорочень і попереджається підвищення сили серцевих скорочень при навантаженнях. Показаний лабеталол для лікування гіпертонічної хвороби на різних стадіях. Із побічних ефектів можливі запаморочення, ортостатична гіпотензія.

Карведилол також є блокатором β - та α -адренорецепторів. Препарат у 10–100 разів сильніше блокує β_1 -адренорецептори і в 1,5–3

рази сильніше – α -адренорецептори порівняно з лабеталолом. Одночасно карведилол проявляє антиоксидантні властивості. Препарат знижує загальний периферичний опір судин, рівень реніну в крові, перед- та постнавантаження на серце. Препарат призначають усередину. Гіпотензивний ефект триває до 15 годин. Використовують карведилол для лікування гіпертонії, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності. Можливі побічні ефекти: головний біль, бронхоспазм, втомлюваність, шкірні висипання.

1.2.2.4. Центральні α_2 -адреноміметики

Клофелін (клонідину гідрохлорид) і *метилдофа* збуджують α_2 -адренорецептори на тілах і дендритах нейронів мозку (зокрема судинорухового центру), що супроводжується гальмівним ефектом. Антигіпертензивний ефект зумовлений пригніченням пресорного відділу судинорухового центру, загальним зменшенням тону симпатичної іннервації (рис. 4). Це супроводжується зменшенням периферичного судинного опору і частоти серцевих скорочень, зниженням секреції катехоламінів наднирковими залозами й тимчасовим зниженням продукції реніну.

Клофелін (катапресан, клонідин, гемітон) є одним із найбільш потужних і швидкодіючих антигіпертензивних препаратів. Препарат є агоністом α_2 -адренергічних та I_1 -імідазолінових рецепторів. Стійкій гіпотензії може передувати короткочасне (до проникнення препарату у ЦНС) підвищення артеріального тиску внаслідок збудження α_2 -адренорецепторів на постсинаптичних мембранах клітин гладеньких м'язів судин. Ця фаза триває 5–10 хвилин. Гіпотензивний ефект клофеліну триває 10–12 годин. Як правило, терапію клофеліном починають із невеликих доз, які приймають 2–4 рази на добу. Поступово дозу препарату збільшують. Через 18–36 годин після раптової відміни клофеліну розвивається «синдром віддачі» тривалістю від 1 до 5 днів. Він проявляється гіпертензією, аж до гіпертензивних кризів, енцефалопатією, тахікардією, порушеннями серцевого ритму, болями у животі. «Синдром віддачі» є наслідком розгальмовування симпатичних центрів і купірується невеликими дозами клофеліну в комбінації з β -адреноблокаторами. Поступове зменшення дози клофеліну наприкінці курсу лікування попереджає розвиток «синдрому віддачі». Період поступової відміни препарату триває не менше 7 днів.

Клофелін призначають усередину і парентерально. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, виводиться із організму нирками. Призначають клофелін при гіпертонічній хворобі й гіпертензивних кризах. Щодо ЦНС препарат проявляє седативний і снодійний ефекти, знижує температуру тіла. Клофелін потенціює дію етилового спирту, снодійних і психотропних засобів пригнічувальної дії. Препарат підвищує апетит, зменшує секрецію слинних залоз (сухість у роті). Терапія клофеліном може супроводжуватися появою запорів, затриманням сечовипускання, порушеннями зору. Препарат затримує в організмі іони натрію і воду. Тривале приймання клофеліну супроводжується розвитком звикання, тому в процесі лікування дозу препарату доводиться збільшувати у 2–5 разів. У хворих, які приймають клофелін, при зміні положення тіла може розвинути ортостатичний колапс. Клофелін зменшує нирковий кровотік, що зумовлено гіперпродукцією реніну. Уповільнення кровотоку в судинах мозку, сітківки, нижніх кінцівок сприяє тромбоутворенню.

Метилдофа (*donegit, метилдопа, альдомет*) в організмі перетворюється в α -метилнорадреналін, що стимулює постсинаптичні α_2 -адренорецептори центральної нервової системи, пригнічуючи активність судинорухового центру. Гіпотензія пов'язана із розширенням судин і зниженням загального периферичного опору. На початку ефекту зменшується також серцевий викид. Препарат розширює ниркові судини та збільшує діурез. Вплив метилдофи на ЦНС проявляється також седативним і снодійним ефектами. Призначають препарат усередину та парентерально 1 раз на день.

Іноді під час лікування метилдофою розвиваються в'ялість, підвищена втомлюваність, порушення уваги, сонливість. Часто спостерігаються сухість у роті, закладеність носа, запаморочення, диспепсія, шкірні висипання. Іноді приймання метилдофи може супроводжуватися розвитком агранулоцитозу, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії. Ортостатична гіпотензія менш характерна, ніж під час приймання клофеліну. Всі побічні ефекти частіше спостерігаються у пацієнтів похилого віку. До препарату швидко розвивається звикання. В малих дозах метилдофу можна поєднувати з діуретиками та β -адреноблокаторами. Комбінація метилдофи з наркотичними засобами посилює гіпотензивний ефект, а комбінація з інгібіторами MAO провокує гіпертонічний криз.

1.2.2.5. Гангліоблокатори

До групи гангліоблокаторів відносять такі препарати, як *пентамін, бензогексоній* та інші. Блокуючи N_n -холінорецептори у симпатичних гангліях, препарати перешкоджають надходженню судинозвужувальних імпульсів (рис. 4). Уведення гангліоблокаторів супроводжується значним розширенням дрібних артерій, капілярів, венул і зниженням артеріального тиску. У зв'язку з пригніченням рефлексорних механізмів, що підтримують сталий рівень артеріального тиску при зміні положення тіла, можливий ортостатичний колапс. Серцевий викид і ударний об'єм зменшуються переважно за рахунок зменшення венозного повернення крові до серця. Розширення венозного русла супроводжується зниженням переднавантаження. Відбувається депонування крові у розширених судинах брижі, нижніх кінцівок. Знижується тиск у малому колі кровообігу й у правому шлуночку. Зменшується об'єм циркулюючої крові. Внаслідок розширення резистивних судин зменшуються периферичний судинний опір і навантаження на лівий шлуночок (постнавантаження).

Гангліоблокатори застосовують для керованої гіпотонії під час проведення хірургічних операцій, лікування набряку легенів і мозку. Препарати можуть бути використані для купірування гіпертензивних кризів. У наш час для лікування гіпертонічної хвороби гангліоблокатори майже не застосовуються, оскільки їх введення супроводжується значною кількістю побічних ефектів: зменшенням тонушу шлунково-кишкового тракту і сечового міхура, розвитком запорів аж до паралітичної непрохідності кишечника, порушенням акомодатції, сухістю у роті. Найбільш небезпечним ускладненням під час застосування гангліоблокаторів є ортостатична гіпотензія. За регулярного приймання до препаратів швидко розвивається звикання.

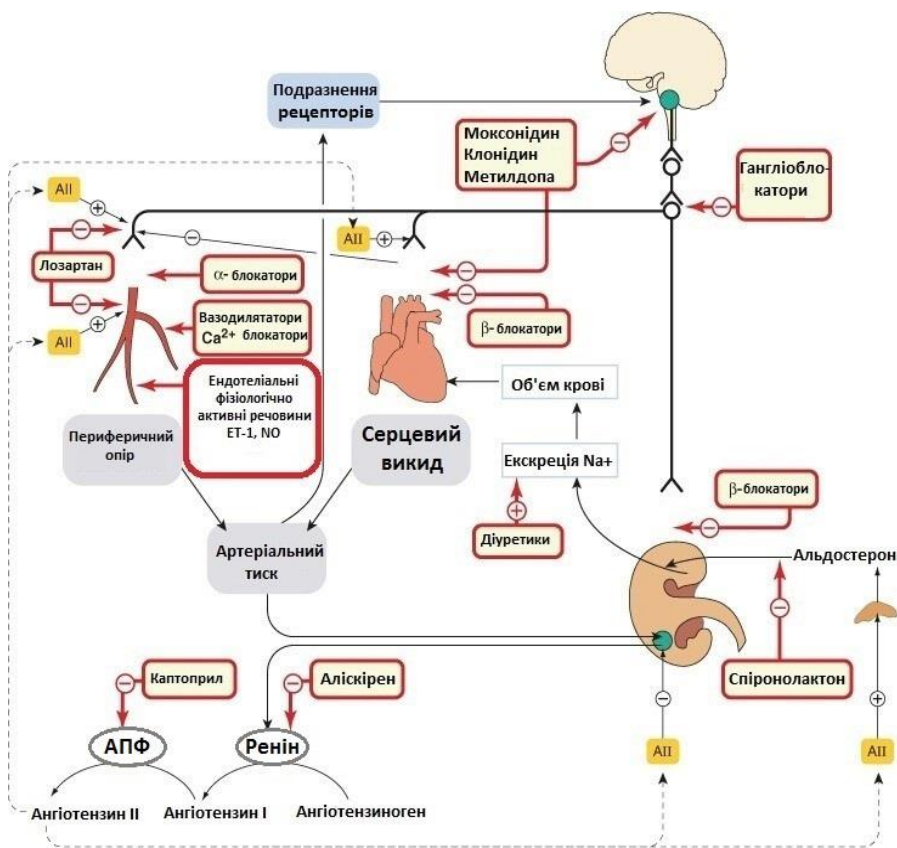


Рисунок 4 – Механізм дії гіпотензивних засобів
(за Н. Rang et al., 2015):

АII – ангіотензин II;

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент;

ЕТ-1 – ендотелін-1

1.2.2.6. Симпатолітики

До групи симпатолітиків відносять такі препарати, як *октадин* та *резерпін*. Вони пригнічують передачу збудження на рівні пресинаптичних мембран адренергічних волокон. Ці препарати зменшують запаси норадреналіну, в результаті у відповідь на нервові

імпульси кількість медіатору, що виділяється у синаптичну щілину, зменшується.

Резерпін – алкалоїд раувольфії. Препарат порушує депонування норадреналіну у везикулах, що сприяє інактивації медіатору під дією цитоплазматичної моноамінооксидази. Гіпотензивна дія резерпіну зумовлена переважно його периферичними ефектами (розширення судин, зниження загального периферичного опору, зменшення серцевого викиду, активація *n. vagus*). Однак резерпін здатний також виснажувати депо катехоламінів й у центральній нервовій системі. Внаслідок цього препарат проявляє пригнічувальну дію на ЦНС, що супроводжується зниженням реактивності судинорухового центру, лімбічної системи, ретикулярної формації стовбура мозку. Така дія є основою психоседативного ефекту, зумовлює сонливість і депресії. Резерпін призначають для приймання всередину 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 1–5 днів після початку приймання, оскільки саме цей час необхідний для виснаження фонду катехоламінів. Гіпотензивний ефект стабільний і зберігається впродовж 3–4 тижнів після відміни препарату. «Синдром віддачі» відсутній. Загалом резерпін – слабкий гіпотензивний засіб і, як правило, є компонентом у комбінованих препаратах, частіше за все разом із діуретиками («*Адельфан*», «*Крістенін*», «*Норматенс*» та ін.). Препарат не викликає розвитку ортостатичного колапсу.

Побічні ефекти резерпіну зумовлені його механізмом дії. Так, тривале приймання препарату в прийнятих гіпотензивних дозах (1 мг на добу), особливо пацієнтами похилого віку, може супроводжуватися депресією і явищами паркінсонізму, що є наслідком виснаження запасів дофаміну у ядрах стовбура мозку. Підвищення тонуусу парасимпатичних центрів супроводжується збільшенням секреції залоз і моторики шлунково-кишкового тракту (загострення виразкової хвороби, проноси), підвищенням тонуусу бронхів (загострення бронхіальної астми), брадикардією, набуханням слизової оболонки носа і т. д. Препарат посилює гіпотензивний ефект діуретиків, гангліоблокаторів, периферичних вазодилататорів. Обережно призначають резерпін разом із антиаритмічними засобами та серцевими глікозидами.

Октадин порушує процес вивільнення норадреналіну і запобігає його зворотному нейрональному захопленню адренергічними волокнами. Препарат погано розчинний у ліпідах, тому він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і позбавлений

центральної дії. На початку лікування октадин знижує серцевий викид, а за тривалого приймання знижується периферичний опір і зменшується венозне повернення крові до серця. На фоні приймання октадину можливий розвиток ортостатичної гіпотензії. Призначають октадин 1 раз на добу. Гіпотензивний ефект розвивається через 4–7 діб і може зберігатися впродовж 1–2 тижнів після відміни октадину.

Крім ортостатичного колапсу, октадин може бути причиною брадикардії, порушення провідності через атріовентрикулярний вузол, підвищення тону бронхів, проносів, набухання слизових оболонок.

1.2.2.7. МІОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ

1.2.2.7.1. Активатори калієвих каналів

Препарати активують (відкривають) у мембранах калієві канали й сприяють виходу іонів калію із клітини. Це супроводжується гіперполяризацією мембрани і затриманням активації кальцієвих каналів. Чутливість гладеньких м'язів до судинозвужувальних агентів (катехоламіни, ангіотензин II та ін.) різко зменшується. Препарати цієї групи розширюють лише артеріоли. Їх гіпотензивний ефект зумовлений зменшенням загального периферичного опору судин.

Міноксидил – один із найбільш активних препаратів цієї групи. Використовують міноксидил для лікування найбільш тяжких і злоякісних форм гіпертонічної хвороби, які резистентні до звичайних гіпотензивних засобів і їх комбінацій. Препарат значно знижує артеріальний тиск і зменшує постнавантаження. Призначають міноксидил для приймання всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, основний шлях елімінації – нирки. Гіпотензивний ефект триває 24 години. Із побічних ефектів типові гірсутизм обличчя, ушкодження перикарда, шкірні висипання, головні болі, тромбоцитопенія, лейкопенія. Міноксидил затримує в організмі іони натрію і воду.

Діазоксид проявляє більшу гіпотензивну активність, ніж міноксидил. Препарат переважно вводять внутрішньовенно для купірування гіпертензивних кризів. Ефект розвивається через 2–5 хвилин і триває 6–18 годин. При ентеральному введенні препарату зниження артеріального тиску відбувається поступово. Крім зменшення тону артеріол, діазоксид пригнічує роботу серця. Препарат гальмує секрецію інсуліну і підвищує рівень цукру в крові. Із побічних ефектів

потрібно назвати затримання в організмі іонів натрію і води, підвищення рівня сечової кислоти у крові. Препарат є потужним релаксантом матки.

1.2.2.7.2. Донатори оксиду азоту

Натрію нітропрусид – гіпотензивний засіб, що впливає на резистивні та ємнісні судини. Ефект препарату не супроводжується збільшенням серцевого викиду. Механізм дії натрію нітропрусиду подібний до механізму нітрогліцерину. В організмі із препарату вивільняється оксид азоту, який стимулює цитозольну гуанілатциклазу. В результаті підвищується рівень цГМФ, зменшується концентрація вільних іонів кальцію. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується. Натрію нітропрусид вводять внутрішньовенно крапельно при гіпертензивних кризах, для керованої гіпотензії, при гострій лівошлуночкової недостатності. Ефект препарату розвивається через 2–3 хвилини. Введення препарату може супроводжуватися тахікардією, головним болем, диспептичними розладами, м'язовими посмикуваннями.

1.2.2.7.3. Різні міотропні засоби

Апресин (гідралазин) помірно розширює резистивні судини, зменшує загальний периферичний опір судин, знижує артеріальний тиск. Препарат призначають усередину. Апресин добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми. Швидкість метаболізму апресину в різних людей не однакова, що необхідно враховувати при дозуванні препарату. В середньому ефект апресину триває 6–8 годин. Побічні ефекти: тахікардія, болі у серці, аритмії, інфаркт міокарда, головний біль, порушення водно-сольового обміну, аутоімунні реакції (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.), диспептичні розлади. Препарат протипоказаний при стенокардії, інфаркті міокарда, виразковій хворобі шлунка, системному червоному вовчаку.

Дибазол (бендазол) проявляє спазмолітичну дію щодо всіх органів, що містять гладенькі м'язи. Препарат розширює судини, знижує артеріальний тиск за рахунок зменшення загального периферичного опору і серцевого викиду. Гіпотензивна активність дибазолу помірно виражена і нетривала. Під час лікування гіпертонії

дибазол, як правило, комбінують з іншими гіпотензивними препаратами. При гіпертонічних кризах, особливо з явищами енцефалопатії, препарат вводять внутрішньовенно. Переноситься дибазол добре. Побічні ефекти спостерігаються рідко.

Магнію сульфат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно при гіпертонічних кризах. Крім прямої міотропної дії, магнію сульфат порушує передачу збудження у вегетативних гангліях. У великих дозах препарат пригнічує судиноруховий центр. Щодо центральної нервової системи магнію сульфат проявляє заспокійливий, а у великих дозах – наркотичний ефекти. Препарат пригнічує судоми. Широта терапевтичної дії невелика. При передозуванні магнію сульфату пригнічується дихання. Антагоністами іонів магнію є іони кальцію, тому при передозуванні магнію сульфату вводять кальцію хлорид.

Папаверину гідрохлорид – алкалоїд опію, який у наш час виробляють синтетичним шляхом. Препарат є міотропним спазмолітиком. Папаверин знижує тонус і зменшує скоротливу активність гладеньких м'язів і у зв'язку з цим проявляє судинорозширювальний і спазмолітичний ефекти. У великих дозах папаверин пригнічує збудливість серцевого м'яза й уповільнює внутрішньосерцеву провідність. Механізм дії папаверину полягає у блокуванні ферменту фосфодіестерази, внаслідок чого накопичується внутрішньоклітинний циклічний 3,5-аденозинмонофосфат, що спричиняє порушення скоротливості гладеньких м'язів і їх розслаблення при спастичних станах. Для препарату характерна слабка седативна дія на ЦНС. Папаверин використовують при спазмах судин (зокрема й судин головного мозку), при спастичних станах гладеньких м'язів бронхів і органів черевної порожнини. Побічних ефектів папаверин майже не спричиняє.

Но-шпа (дротаверин) має властивості, подібні до папаверину, але характеризується більш вираженим і більш тривалим спазмолітичним ефектом. Застосовують но-шпу як окремий препарат або в комбінації з нікотиновою кислотою (*нікошпан*).

1.2.2.8. Агоністи імідазолінових рецепторів

Ця нова група препаратів представлена *моксонідином* і *рилменідином*.

Розрізняють 2 типи імідазолінових рецепторів: I₁ знаходяться в ЦНС (ядрах ретикулярної формації, ростральній вентролатеральній

ділянці довгастого мозку) і мембранах тромбоцитів та I₂, які локалізуються на периферії (нирки, підшлункова залоза).

Препарати цієї групи стимулюють імідазолінові рецептори типу I₁ у судинно-руховому центрі довгастого мозку і, таким чином, знижують активність симпатичного відділу нервової системи (рис. 4).

Моксонідин (фізіотенс) виявляє високу гіпотензивну активність. Зниження артеріального тиску розвивається через 1–1,5 год, ефект триває 24 год. У разі тривалого використання зменшує гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. Його призначають перорально 1 раз на добу. Кількість побічних ефектів значно менша, ніж у клофеліну.

Рилменідин має більшу, ніж моксонідин, гіпотензивну активність. Дія настає через 30 хв після прийому та триває протягом доби.

Обидва препарати виводяться нирками, не викликають синдрому відміни та ортостатичної гіпотезії.

1.2.2.9. Прямі інгібітори реніну

Аліскірен (рансілез) є селективним непептидним прямим інгібітором реніну. Препарат має властивість накопичуватися в секреторних ренінових гранулах епітеліальних клітинах ЮГА, де зв'язується із активним центром реніну, і таким чином попереджує утворення ангіотензиногену I (рис. 4). Знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск упродовж 24 годин. Стійкий гіпотензивний ефект розвивається через 2 тижні регулярного використання та зберігається на досягнутому рівні впродовж року. Відміна препарату не супроводжується «синдромом відміни» та підвищенням активності реніну плазми крові. Призначають перорально, незалежно від прийому їжі, 1 раз на добу. Виводиться у незмінену вигляді через кишківник. Застосовують для лікування артеріальної гіпертензії у хворих із високою активністю реніну в плазмі. Препарат добре переноситься. Побічна дія: діарея, шкірний висип.

1.2.3. ПРИНЦИПИ КОМБІНАЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

Лікування гіпертонічної хвороби є складною проблемою, яка потребує наполегливості й уваги як з боку лікаря, так і пацієнта. У розвитку гіпертонічної хвороби виділяють початкову транзиторну стадію, коли артеріальний тиск підвищується епізодично під впливом несприятливих стресових факторів. Але поступово періоди з нормальним тиском скорочуються, а періоди з незначно підвищеним тиском стають довшими. На цьому етапі хворі рідко звертаються до лікаря, хоча саме в цій стадії гіпертонічна хвороба може бути вилікувана. В цей період рекомендується обмежити кількість кухонної солі, рідини, відмовитися від шкідливих звичок, запобігати стресам, упорядкувати режим праці та відпочинку. Для лікування пацієнтів у початковій стадії гіпертонічної хвороби застосовують збори лікарських трав із гіпотензивними і седативними властивостями, невеликі дози транквілізаторів. Можливе також призначення антигіпертензивного препарату. Хворі повинні знаходитися під наглядом лікаря впродовж кількох років навіть за умов повної нормалізації артеріального тиску.

Проте частіше пацієнти звертаються до лікаря лише в стадії, коли патологія уже стабілізувалася. У разі I («м'якої») стадії гіпертонії, коли діастолічний тиск у межах 95–104 мм рт. стовпчика, приймання лікарських препаратів обов'язкове і лікування проводиться тривалий час. При II (помірній) стадії гіпертонії, коли діастолічний тиск 105–115 мм рт. ст., необхідна позитивна фармакотерапія. Мета лікування – призупинити прогресування хвороби і попередити гіпертонічні кризи. У III (тяжкій) стадії гіпертонічної хвороби, коли діастолічний тиск постійно знаходиться на межі 115 мм рт. ст. і вище, фармакотерапія стикається зі значними труднощами і проводиться для максимального відтермінування розвитку тяжких ускладнень (інсультів, інфарктів, серцевої та ниркової недостатності).

Антигіпертензивні засоби використовують згідно з так званою поступеневою схемою лікування гіпертонічної хвороби. Виділяють 4 етапи лікування гіпертонії. На першому ступені лікування (при I–II стадіях захворювання) використовують монотерапію. Необхідно пам'ятати, що не існує універсального засобу для всіх хворих. Лікування починають із призначення мінімальних ефективних доз обраного препарату, потім дози поступово збільшують, але не

доводять до рівня, коли з`являються побічні ефекти. При цьому тиск знижується поступово, значні й тривалі в часі періоди зростання тиску не спостерігаються. Якщо через 2–4 тижні від початку монотерапії ефект відсутній або розвиваються побічні реакції, необхідно замінити препарат на інший. Для монотерапії застосовують гіпотензивні засоби основної групи.

За неефективності монотерапії переходять до другого ступеня лікування – призначення двокомпонентної терапії. Хворому призначають препарати, що посилюють гіпотензивну дію одне одного. Це дозволяє застосовувати обидва препарати в мінімальних дозах. Препарати підбирають так, щоб вони взаємоусували небажані побічні ефекти. Частіше поєднують препарати основної групи, а за неможливості досягти необхідного ефекту або уникнути побічних ефектів додають препарати із допоміжної групи.

На сьогодні в Україні зареєстровано велику кількість різноманітних комбінацій антигіпертензивних засобів.

Комбінації антигіпертензивних лікарських засобів, що довели свою ефективність:

1. Інгібітор АПФ + діуретик (каптоприл + гідрохлортіазид; еналаприл + гідрохлортіазид; лізиноприл + гідрохлортіазид; раміприл + гідрохлортіазид; периндоприл + індапамід).

2. Бета-адреноблокатор + дигідропіридиновий антагоніст кальцію (фелодипін + метопролол; атенолол + ніфедипін ретард).

3. Антагоніст кальцію + інгібітор АПФ (еналаприл + дилтіазем; трандалоприл + верапаміл; еналаприл + фелодипін; амлодипін + еналаприл; амлодипін + лізиноприл; амлодипін+ периндоприл).

4. Антагоніст кальцію + блокатор рецепторів ангіотензину II (амлодипін + валсартан; амлодипін + олмесартан; амлодипін + телмісартан).

5. Блокатор рецепторів ангіотензину II + тiazидний діуретик (лозартан + гідрохлортіазид; ірбезартан + гідрохлортіазид; валсартан + гідрохлортіазид; телмісартан + гідрохлортіазид).

Третій ступінь лікування гіпертонії – це вимушений крок, оскільки чим менше призначених препаратів, тим легше контролювати результат. На третьому етапі, крім двох препаратів, призначають і третій засіб, який вибирають із основної або допоміжної групи.

Наприклад:

1. Інгібітор АПФ (блокатор рецепторів ангіотензину II) + антагоніст кальцію + діуретик.
2. Бета-адреноблокатор + антагоніст кальцію + ІАПФ (блокатор рецепторів ангіотензину II).
3. Бета-адреноблокатор + діуретик + вазодилататор.
4. Бета-блокатор + альфа-блокатор + діуретик.
5. Симпатолітик + діуретик + вазодилататор.

За прогресування гіпертонії переходять на четвертий ступінь лікування, коли арсенал застосовуваних препаратів поповнюється такими сильнодіючими засобами, як октадин, міноксидил та ін., або ж препаратом основної групи, який до цього часу не застосовувався. Завдання цього ступеня полягає в тому, щоб не лише контролювати артеріальний тиск, а й відновити порушення регіонального кровообігу, роботи серця та нирок. До схеми лікування вводять нові, або підвищують дози для вже застосовуваних препаратів. Особливо важливо попередити розвиток гіпертонічних кризів, які в міру прогресування хвороби стають дедалі небезпечнішими.

1.2.4. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ КУПІРУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗІВ

Гіпертензивний криз – це різке підвищення артеріального тиску, що супроводжується головним болем, мерехтінням «мушок», пеленою перед очима, роздратованістю, серцебиттям, болями в серці, нудотою, блюванням та ін. Криз може спричинити інсульт, гостру лівошлуночкову недостатність із можливим набряком легенів, інфаркт міокарда, швидке прогресування ниркової недостатності. Лікування кризу – завдання невідкладної допомоги.

Згідно з класифікацією Українського товариства кардіологів (1999) гіпертензивні кризи поділяють на два типи:

– ускладнені кризи – стани з прогресуючим ураженням різних органів (інсульт, інфаркт міокарда, кровотечі, гостра ниркова недостатність та ін.), що становлять загрозу життю хворого і потребують негайного (впродовж 1 години) зниження артеріального тиску;

– неускладнені кризи – стани без гострого або прогресуючого ураження різних органів, що потенційно загрожують життю хворого і

потребують зниження артеріального тиску впродовж кількох годин (до 24 годин).

Хворому з гіпертензивним кризом надають сидячого або напівсидячого положення. Лікування гіпертензивних кризів починають з гіпотензивних засобів швидкої дії, які вводять внутрішньовенно. Для більш тривалого гіпотензивного ефекту препарати також одночасно вводять внутрішньом'язово. Проводять контроль артеріального тиску. Для лікування гіпертонічного кризу вводять парентерально натрію нітропрусид, нітроглицерин, верапаміл, діазоксид, лабеталол, еналаприлат, пропранолол, німодипін, есмолол, клофелін, фентоламін, триметофан, магнію сульфат, фуросемід, торасемід.

У перші години артеріальний тиск знижують на 20–25 %. Швидке зниження артеріального тиску може викликати небезпечні ускладнення (ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, кому, стенокардію, аритмії та ін.).

Лікування неускладнених кризів не потребує внутрішньовенного введення препаратів. Застосовують усередину або під язик такі препарати, як клофелін, ніфедипін, каптоприл, празозин, пропранолол, лабеталол. Усі ці ліки при сублінгвальному прийомі через 15–20 хв знижують артеріальний тиск. Можна також призначити препарати для внутрішньом'язових ін'єкцій: дибазол, піроксан, діазепам, фуросемід, торасемід, клофелін.

У хворих із високим тонусом симпатoadреналової системи, блюванням, неспокоєм та іншими симптомами енцефалопатії використовують аміназин у дозі 50–100 мг внутрішньом'язово або дроперидол у дозі 5 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

1.3. ГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Препарати, що підвищують артеріальний тиск, застосовують при шоківих станах різного генезу, колапсі, артеріальній гіпотензії, алергічних реакціях, які супроводжуються зниженням тиску. Перед введенням препарату необхідно встановити причину зниження тиску. Патогенетична терапія в усіх випадках зводиться до введення препаратів, що підвищують тиск.

Умовно їх можна класифікувати за механізмом дії.

1. Засоби, що стимулюють судиноруховий центр, – аналептики: *кофеїн (кофеїн бензоат натрію), кордіамін (нікетамід), камфора, сульфокамфокаїн*.

2. Засоби, що тонізують центральну нервову і серцево-судинну системи: *настойки, рідкі екстракти елеутерококу, женьшеню, родіоли рожевої, заманихи, аралії, лимоннику та ін., пантокрин*.

3. Засоби периферичної судинозвужувальної та кардіотонічної дії.

3.1. Препарати, що не вибірково стимулюють α - і β -адренорецептори судин і серця: *норадреналіну гідротартрат, адреналіну гідрохлорид, ефедрину гідрохлорид*.

3.2. Препарати, що стимулюють α -адренорецептори: *мезатон (фенілефрину гідрохлорид)*.

3.3. Препарати, що вибірково стимулюють β_1 -адренорецептори: *добутамін*.

3.4. Гормональні препарати: *вазопресин, пітуїтрин*.

3.5. Стимулятори дофамінових рецепторів: *дофамін (допамін)*.

3.6. Препарати периферичної дії: *ангіотензинамід (гіпертензин)*.

4. Засоби, що збільшують об'єм циркулюючої крові: *поліглюкін, реополіглюкін, гемодез, полідез та ін.*

Дофамін (допамін) у малих дозах (1–5 мг/кг за 1 хвилину), стимулюючи периферичні дофамінові рецептори, розширює ниркові й мезентеріальні судини. Функція серця при цьому не змінюється. При введенні середніх доз (5–20 мг/кг за 1 хвилину) дофамін стимулює β_1 -адренорецептори серця, що супроводжується збільшенням серцевого викиду і частоти серцевих скорочень. Нирковий кровотік

збільшується. Артеріальний тиск істотно не змінюється. При введенні великих доз препарату (більше 20 мг/кг за хвилину) дофамін стимулює також α -адренорецептори. Внаслідок цього периферичний судинний опір і артеріальний тиск підвищуються. Опір ниркових судин зростає. Частота і сила серцевих скорочень залишаються підвищеними, оскільки стимуляція β_1 -адренорецепторів зберігається. Дофамін може спричинити серцеву аритмію. До центральної нервової системи дофамін не проникає. Показаний дофамін при шоку різного генезу. Вводять препарат шляхом внутрішньовенної інфузії.

Ангіотензинамід – це амід природного вазоконстриктора ангіотензину II, що утворюється в організмі. Судинозвужувальна дія ангіотензинаміду приблизно в 40 разів вища за аналогічну дію норадреналіну. Пресорний ефект препарату пов'язаний з його впливом на ангіотензинові рецептори артерій, при цьому тонус вен незначно підвищується. Найбільшу чутливість до ангіотензинаміду мають судини внутрішніх органів, шкіри та нирок. Препарат практично позбавлений прямої дії на серце та його коронарний кровотік. Ангіотензинамід стимулює продукцію альдостерону, який, у свою чергу, затримує в організмі іони натрію, що є причиною збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини й підвищення артеріального тиску. Крім того, ангіотензинамід посилює виділення адреналіну, стимулює судиноруховий центр, симпатичні ганглії, посилює периферичну дію норадреналіну. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно. Тахіфілаксії до ангіотензинаміду не розвивається. Показаний препарат при гострій артеріальній гіпотензії. Із побічних ефектів можливі головний біль, алергічні реакції, звуження ниркових судин.

При гіпотензії з гіповолемією істотний терапевтичний ефект дає вливання крові, плазми або плазмозамінників, ізотонічного розчину хлориду натрію. Особливо висока ефективність цих препаратів при крововтратах і дегідратації організму. Одночасно потрібно призначати антиагреганти та антикоагулянти.

Для лікування шоків станів препаратами вибору є стимулятори α -адренорецепторів (*норадреналін, мезатон, фетанол*), дофамін і ангіотензинамід. Застосування адреналіну з цією метою можливе, але недоцільне, оскільки стимуляція β -адренорецепторів супроводжується розширенням ряду судин і гіпертензивна дія менш виражена. Також не можна забувати, що

виражена кардіостимулювальна дія адреналіну є небезпечною за наявності супутньої ішемічної хвороби серця.

Препаратами вибору для лікування різних видів артеріальних гіпотензій є *мідодрин* та *етилефрин (фетанол)*, що характеризуються більш довготривалими ефектами порівняно з іншими препаратами (*мезатон*).

1.4. ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

Аритмії серця – це порушення частоти, ритмічності та послідовності збудження та скорочення відділів серця. Залежно від локалізації патологічного осередку аритмії поділяють на надшлуночкові (суправентрикулярні), атріовентрикулярні та шлуночкові. За характером порушень розрізняють тахіаритмії (екстрасистолії, пароксизмальна тахікардія, тріпотіння, фібриляція передсердь або шлуночків та ін.) і брадіаритмії (різні типи блокад, синдром слабкості синусового вузла). Найбільш небезпечні аритмії шлуночкового походження, що вимагають невідкладної терапії.

Графічно процес формування потенціалу дії має такий вигляд (рис. 5).

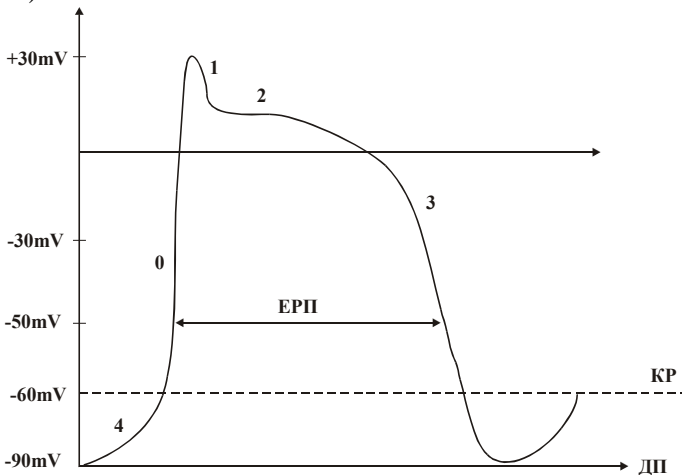


Рисунок 5 – Потенціал дії клітин міокарда і синусового вузла:

4 – фаза спонтанної діастолічної деполаризації;

0 – фаза швидкої деполаризації;

1 – фаза початкової швидкої реполаризації;

2 – фаза «плато»;

3 – фаза кінцевої швидкої реполаризації;

ДП – діастолічний потенціал;

ЕРП – ефективний рефрактерний період;

КР – критичний рівень деполаризації

Безпосередні причини порушень ритму досить різноманітні. Але найбільш загальними, очевидно, є місцеві порушення електролітного

обміну (дефіцит іонів K^+ і Mg^{2+} , надлишок іонів Na^+ , Ca^{2+}), що розвиваються в міокарді за умов гіпоксії, запального процесу, токсичного або аутоімунного ушкодження, підвищення тонуусу симпатичної іннервації, надлишку гормонів щитовидної залози і т. п.

Фізіологічним водієм ритму серця є синусовий вузол, розміщений у стінці правого передсердя. Від синусового вузла імпульси передаються на атріовентрикулярний вузол, потім – на пучок Гіса і його гілочки, далі – на волокна Пуркінєс. Зазначені структури утворюють провідну систему серця, по якій імпульси досягають м'язових волокон шлуночків.

Клітини синусового вузла здатні спонтанно повільно деполяризуватися (явище автоматизму) в період діастоли (фаза 4). В інших ділянках провідної системи за нормальних умов автоматизм виражений меншою мірою і пригнічений автоматизмом синусового вузла. Фаза 4 у синусовому вузлі зумовлена проникненням іонів Ca^{2+} (і незначної кількості іонів Na^+) через повільні кальцієві канали всередину клітин під час діастоли. Після досягнення критичного рівня деполяризації відкриваються «швидкі» канали і проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ і Ca^{2+} різко зростає (швидка деполяризація, фаза 0). Хвиля збудження поширюється на сусідні ділянки мембрани. Після фази 0 починаються процеси реполяризації. Швидка реполяризація (фаза 1) зумовлена виходом іонів K^+ із клітини. Під час фази «плато» у клітину проникають іони Ca^{2+} і Na^+ , а іони K^+ в цей самий час виходять із клітини. Фаза 3 (кінцева швидка реполяризація) зумовлена роботою натрій-калієвого насоса, що відновлює початкове співвідношення концентрацій іонів поза та всередині клітини (викачує із клітини іони Na^+ в обмін на іони K^+). Паралельно з натрій-калієвим функціонує кальцієвий насос, який викачує надлишок іонів Ca^{2+} із клітини.

Під час фаз 0, 1 і 2 клітина не здатна відповідати на нові сигнали, якщо такі до неї надходять. Цей час називають абсолютним рефрактерним періодом. Лише наприкінці фази 3 імпульс підвищеної сили здатний спричинити збудження клітини. Час від початку потенціалу дії до моменту, коли стає можливим нове збудження клітини, називають ефективним рефрактерним періодом. Рефрактерність є захисним механізмом від надто швидкого повторного збудження, яке могло б порушити скоротливу функцію міокарда.

Швидкість діастолічної деполяризації у клітинах міокарда і провідної системи серця залежить від функціонування вегетативної нервової системи. Підвищення тонусу симпатичної іннервації та активація α - і β -адренорецепторів супроводжуються збільшенням кальцієвої (і натрієвої) проникності мембрани і прискоренням спонтанної деполяризації. Підвищення тонусу парасимпатичної нервової системи, активація М-холінергічних рецепторів та пуринаргічних рецепторів супроводжується виходом іонів K^+ і гіперполяризацією клітинної мембрани, що уповільнює спонтанну деполяризацію: частота скорочень міокарда зменшується.

Наукове вивчення протиаритмічних препаратів розпочалося з такого відомого факту. До австрійського кардіолога К. Векенбаха у 1908 році звернувся голландський купець зі скаргами на перебої в серці, що виникають раптово і за добу раптово зникають. Такі перебої заважають йому нормально жити і працювати. К Векенбах поставив пацієнтові діагноз «пароксизмальна тахікардія», але призначити йому ліків не зміг, тому що таких тоді не існувало. Голландський купець повідомив К. Векенбаху таке. Одного разу він мав їхати у справах до місцевості, де можна було підхопити малярію. У цей час у нього стався не дуже виражений напад аритмії, але він мав неодмінно їхати. Для запобігання зараженню малярією прийняв порошок кори хінного дерева. За деякий час напад призупинився. Цю протиаритмічну дію кори хінного дерева купець перевіряв кілька разів і відзначив позитивний ефект. К. Векенбах клінічно підтвердив протиаритмічну дію кори хінного дерева на багатьох хворих. В. Фрей у 1918 р. виділив із кори хінного дерева алкалоїд хінідин, який відкрив епоху застосування протиаритмічних засобів. Видатний австрійський кардіолог К. Векенбах у 1925 р. видав книгу «Аритмії».

Класифікація протиаритмічних засобів

I. Засоби для лікування тахіаритмій.

Клас I. Мембраностабілізуювальні засоби (блокатори натрієвих каналів):

а) підклас IA (хінідину): *хінідину сульфат, новокаїнамід (прокаїнамід), дизопірамід, аймалін (гілуритмал)*;

б) підклас IB: *лідокаїн, тримекаїн, дифенін (фенітоїн), мекситил*;

в) підклас IC: *етmozин (морацизину гідрохлорид), етацизин, пропafenон (ритмілен)*.

Клас 2. β -Адреноблокатори: *анаприлін (пропранолол), окспренолол, піндолол, метопролол, талінолол, атенолол* та ін.

Клас 3. Препарати, що уповільнюють реполяризацію: *аміода-рон, бретилію тозилат (орнід), соталол*.

Клас 4. Блокатори кальцієвих каналів: *верапаміл, дилтіазем*.

Клас 5. Засоби, що вибірково блокують вхід Na^+ та K^+ у клітини синусового вузла (брадикардичні засоби): *алінідин, івабрадин*.

6. Різні засоби: *аденозин, калію хлорид, препарати магнію, дигоксин*.

Основними є перші чотири групи препаратів.

II. Засоби для лікування брадіаритмій.

1. М-холіноблокатори: *атропіну сульфат*.

2. Адреноміметики: *адреналіну гідрохлорид, ізадрин (ізопреналін), ефедрину гідрохлорид*.

3. Гормональні засоби: *глюкагон*.

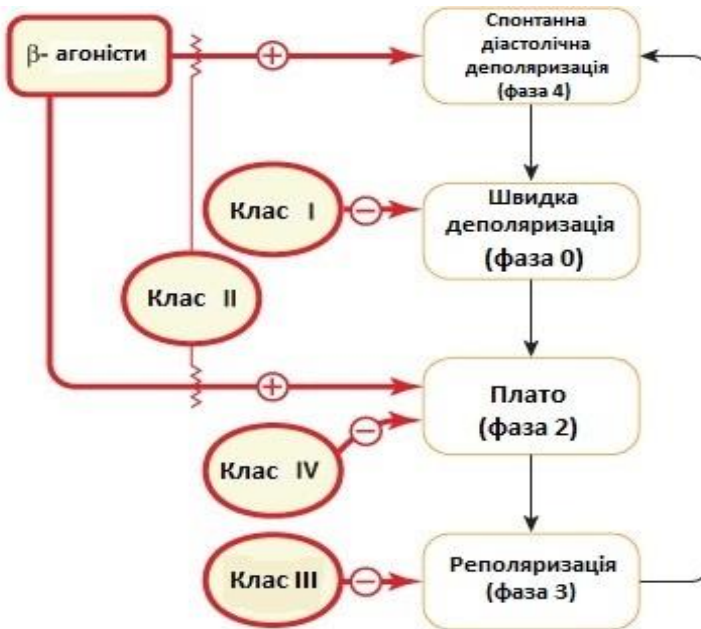


Рисунок 6 – Вплив протиаритмічних засобів на потенціал дії клітин провідної системи серця (за Н. Rang et al., 2015)

1.4.1. Клас 1. МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

1.4.1.1. Протиаритмічні засоби ІА-підкласу (хінідиноподібні засоби)

Засоби зменшують проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ через «повільні» канали ектопічних осередків автоматизму, тим самим гальмуючи швидкість спонтанної деполяризації натрієвого типу (фаза 4, рис. 6). Крім того, у клітинах, здатних до автоматизму, препарати зазначеної групи пригнічують проникнення іонів Na^+ і Ca^{2+} через «швидкі» канали (фаза 0) і вихід іонів K^+ із клітини під час реполяризації (фаза 2), тобто продовжують ефективний рефрактерний період. У результаті вирівнюється тривалість рефрактерного періоду в ектопічному осередку і в нормальних ділянках робочого міокарда. Хінідиноподібні засоби на кардіограмі збільшують тривалість інтервалів P-Q, QRS, QT. Препарати пригнічують скоротливу функцію лівого шлуночка і знижують артеріальний тиск. Під впливом хінідину та дизопірамідру частота серцевих скорочень зростає внаслідок блокування препаратами М-холінорецепторів. Зазначені лікарські засоби сприяють атріовентрикулярній провідності.

Хінідин – алкалоїд, що міститься в корі хінного дерева. Спочатку він використовувався як протималярійний засіб. Його призначають здебільшого перорально, іноді – внутрішньовенно. Останній шлях введення застосовують рідко через небезпеку значного зниження артеріального тиску і розвитку серцевої недостатності. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту коливається від 44 до 89 %, що зумовлено різною швидкістю біотрансформації у печінці під час першого проходження через неї. Ступінь зв'язування з білками плазми у хінідину – 70–80 %. Дія препарату при прийманні всередину починається через 1–2 години, тривалість її 8 годин. Призначають хінідин 3–5 разів на день. Основний шлях виведення із організму – нирки. Показаний препарат при суправентрикулярних і шлуночкових аритміях. Максимальну ефективність проявляє при передсердних формах, особливо при пароксизмальній і миготливій аритміях, фібриляції передсердь. При терапії хінідином можуть спостерігатися диспептичні розлади, загострення серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія, порушення зору, дзвін у вухах, зниження слуху, головні болі, тромбоцитопенія, гепатотоксичність, фотосенсибілізація, вовчакоподібний синдром.

Новокаїнамід (прокаїнамід) вводять парентерально (внутрішньом'язово й внутрішньовенно) і призначають усередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність його близько 85 %. Ступінь зв'язування з білками плазми – 15–20 %. Виводиться новокаїнамід і його ацетильовані метаболіти (біотрансформується в печінці близько 70 % введеної дози) переважно нирками. Призначають препарат 4–6 разів на добу. Скоротливість міокарда препарат пригнічує менше, ніж хінідин. Новокаїнамід найбільш ефективний при шлуночкових аритміях (при екстрасистоліях і пароксизмальній шлуночкової тахікардії). Препарат не призначають при хронічних формах аритмій. Терапія новокаїнамідом може супроводжуватися диспептичними розладами, гіпотензією (менше, ніж у хінідину); при тривалому застосуванні – синдромом червоного вовчака, агранулоцитозом, міалгіями та артралгіями; при швидкому внутрішньовенному введенні можливі колапс, судоми.

Дизопірамід (ритмілен) призначають для приймання всередину і для парентерального введення (внутрішньом'язово, внутрішньовенно). Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, біодоступність становить 70–85 %. Ступінь зв'язування з білками плазми – 20–30 %, тривалість дії – 4–5 годин. Призначають дизопірамід 3–4 рази на день. Приблизно 50 % введеної дози зазнає біотрансформації у печінці. Виводяться препарат і його метаболіти через нирки. Дизопірамід показаний при шлуночкових екстрасистоліях, пароксизмах суправентрикулярної і шлуночкової тахікардії, для профілактики аритмій під час хірургічних операцій на серці й великих судинах. Ускладнення здебільшого зумовлені М-холіноблокувальною активністю препарату: сухість у роті, порушення акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску, тахікардія, диспепсія. Іноді препарат може бути причиною агранулоцитозу і фотосенсибілізації. Дизопірамід істотно зменшує скоротливість міокарда.

Аймалін (гілуритмал) – це алкалоїд раувольфії змієподібної. Препарат вводять парентерально і призначають усередину. Із шлунково-кишкового тракту препарат всмоктується погано, незначною мірою зв'язується з білками плазми. Аймалін майже повністю зазнає біотрансформації у печінці, метаболіти виводяться через нирки. Призначають препарат 3–6 разів на добу. Застосовують препарат лише при шлуночкових аритміях. При терапії аймаліном

можуть спостерігатися такі побічні ефекти, як диспептичні розлади, гіпотензія, асистолія, холестаза, цирозоподібні зміни печінки. Під дією препарату може порушуватися провідність у серці.

Ефективнішим за аймалін є *неогілуригитмал*. Препарат добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Має тривалий період напіввиведення, що становить 15 год. Використовується для лікування шлуночкових тахікардій та екстрасистолій, а також при порушеннях ритму при синдромі WPW та у хворих на інфаркт міокарда.

1.4.1.2. Протиаритмічні засоби ІВ-підкласу

Фармакодинаміка *лідокаїну*, *тримекаїну*, *дифеніну* та *мекситилу* відрізняється тим, що, крім блокування натрієвих каналів (уповільнення переважно фази 4), препарати підвищують мембранну проникність для іонів K^+ , полегшуючи їх вихід із клітин. Це відбувається у волокнах Пуркінє і в кардіоміоцитах шлуночків. Наслідком цього є скорочення фази 2 реполяризації мембрани. Препарати зменшують тривалість ефективного рефрактерного періоду і потенціалу дії. На ЕКГ спостерігається збільшення тривалості періоду P–Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу Q–T препарати групи ІВ зменшують. Скоротлива активність лівого шлуночка й артеріальний тиск при застосуванні препаратів не страждають.

Лідокаїн належить до групи локальних анестетиків. Поряд із місцевоанестезувальною активністю має виражений протиаритмічний ефект. Вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно крапельно і призначають усередину. У зв'язку зі значною біотрансформацією препарату під час першого проходження через печінку біодоступність із шлунково-кишкового тракту менше 30 %. Значна частина введеної дози лідокаїну зв'язується з альбумінами (10–40 %) і з кислими глікопротеїнами. Внаслідок біотрансформації утворюються токсичні метаболіти. Тому тривала інфузія лідокаїну часто супроводжується небажаними ефектами. Лідокаїн є препаратом вибору для лікування і профілактики шлуночкових аритмій при інфаркті міокарда, у післяопераційному періоді, імплантації штучного водія ритму, глікозидної інтоксикації. У більшості випадків хворі переносять лідокаїн добре. Токсична дія препарату може проявлятися у вигляді гіпотензії, сонливості, запаморочення, слабкості, неспокою, оніміння язика та губ, алергічних реакцій.

Тримекаїн за своєю хімічною структурою і фармакологічними властивостями близький до лідокаїну. Препарат також проявляє подібну протиаритмічну дію, проте дещо слабшу.

Дифенін (фенітоїн) є похідним гідантоїну, належить до групи протиепілептичних лікарських засобів. Частіше призначають усередину, але препарат можна вводити й внутрішньовенно. Всмоктується дифенін із шлунково-кишкового тракту повільно, біодоступність дуже висока – 98 %. Близько 87–93 % уведеної дози препарату зв'язується з білками крові. 90 % дози препарату зазнає біотрансформації у печінці. Метаболіти виводяться переважно через нирки, частково – через печінку. Дифенін ефективний лише при шлуночкових аритміях на фоні передозування серцевих глікозидів, а також при шлуночкових аритміях іншого походження. Це єдиний препарат, який здатний істотно покращити проведення імпульсів через атріовентрикулярний вузол. Дифенін проявляє протиаритмічну дію за умов гіпокаліємії і не зменшує силу скорочень міокарда. При використанні препарату можливі неврологічні розлади (ністагм, атаксія, дизартрія, підвищена збудливість чи загальмованість), пропасниця, утруднення дихання, гірсутизм, гіперплазія ясен. При призначенні великих доз можливі брадикардія і гіпотензія.

Мексилетин (мекситил) за фармакодинамічними характеристиками подібний до лідокаїну. Препарат не впливає на атріовентрикулярну провідність, ЧСС та периферійний опір. Використовується перорально та парентерально. Добре всмоктується у шлунку, максимальний ефект розвивається через 2 год після прийому всередину. Період напіввиведення становить 8–20 год. Повністю метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. Близько 10 % екскретується із сечею, решта виводиться печінкою. Призначають для лікування шлуночкових екстрасистолій та тахікардій.

1.4.1.3. Протиаритмічні засоби ІС-підкласу

Механізм дії *етmozину (морацизину гідрохлорид), етацизину і пропafenону* подібний до механізму дії препаратів групи ІА. Препарати діють на всі відділи серця, зменшують проникність клітинної мембрани для іонів Na^+ й уповільнюють діастолічну деполяризацію (фаза 4). Проте препарати не впливають на мембранну проникність для іонів K^+ (фаза 2). Необхідно зазначити, що

етацизин має М-холінолітичну, а пропафенон – β-адренолітичну активність і пригнічує кальцієву активність. Уведення препаратів групи ІС супроводжується такими змінами ЕКГ: збільшується тривалість інтервалу Р–Q і комплексу QRS. Тривалість інтервалу QT не змінюється. Препарати зменшують скоротливу здатність міокарда і дещо знижують артеріальний тиск. Пропафенон зменшує, а етацизин збільшує частоту серцевих скорочень.

Етмозин (морацизину гідрохлорид) призначають усередину і вводять внутрішньовенно крапельно. Із шлунково-кишкового тракту препарат добре всмоктується, біодоступність близько 38 %. Не більше 10 % препарату зв'язується з білками плазми. Ефект розвивається через 10–20 хв при внутрішньовенному введенні й через 2–3 дні під час приймання всередину. Препарат майже повністю метаболізується у печінці, виводиться через нирки. Показаний етмозин при тяжких шлуночкових аритміях на фоні стенокардії, при тріпотінні та мерехтінні передсердь. Для препарату типові побічні ефекти, зумовлені блокуванням М-холінорецепторів (сухість у роті, тахікардія, утруднене сечовипускання, запаморочення). Крім того, при терапії етмозином можливі болі у шлунку, шкірний свербіж, оніміння язика, запаморочення.

Етацизин вводять внутрішньовенно і призначають усередину. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, але біодоступність при цьому становить 40 %, оскільки значна кількість препарату інактивується при першому проходженні через печінку. Ступінь зв'язування з білками плазми дуже низький. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 10–15 хвилин, а при прийманні всередину – через 1–2 дні. Біотрансформація етацизину відбувається у печінці з утворенням неактивних метаболітів, що виводяться через нирки. Препарат показаний при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях. Етацизин може стати причиною таких небажаних ефектів, як нудота, оніміння язика, запаморочення, порушення акомодатії. Внутрішньовенне введення супроводжується додатковими побічними ефектами: шумом у вухах, онімінням різних частин тіла, «сіткою» перед очима.

Пропафенон (ритмонорм) вводять внутрішньовенно і призначають усередину. При ентеральному введенні таблетку не можна розжовувати, оскільки при цьому розвивається поверхнево-анестезувальний ефект і з'являється виразний гіркий смак у роті. Біодоступність препарату із шлунково-кишкового тракту становить

50 %. При прийманні всередину ефект розвивається через 1 годину і триває 6–7 годин. Ступінь зв'язування препарату з білками крові високий – 95 %. Виводиться пропafenон із організму через нирки та печінку. Призначають його 4 рази на день при шлуночкових і суправентрикулярних аритміях на фоні міокардіодистрофій, пороків серця та інших патологічних станів. Побічні ефекти пропafenону можливі у вигляді зниження скоротливої функції міокарда, атріовентрикулярних блокад, порушення функції синусового вузла, диспептичних розладів.

1.4.2. Клас 2. β -АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Основою протиаритмічної дії *анаприліну (пропранололу), окспренололу, піндололу, метопрололу, талінололу, атенололу* тощо є блокування β_1 -адренорецепторів у серці й усунення аритмогенного впливу катехоламінів (рис. 6). Крім того, деякі препарати (анаприлін) впливають на кальцієву та натрієву провідність у фазах 4 і 0 («хінідиноподібний» мембраностабілізуючий ефект). Однак цей ефект добре виражений лише при призначенні великих доз препаратів, а у діапазоні звичайних доз має другорядне значення. β -Адреноблокатори зменшують потребу міокарда в кисні. Тим самим препарати усувають гіпоксію і пов'язані з нею порушення енергетичного обміну і функціональних властивостей клітинних мембран, патологічні зміни електролітного балансу. β -блокатори дещо прискорюють вихід іонів K^+ із клітин і скорочують фазу 2 реполяризації, зменшуючи ефективний рефрактерний період. Унаслідок зменшення впливу катехоламінів на діастолічну деполяризацію пригнічуються автоматизм синусового вузла й активність ектопічних осередків збудження. Провідність через атріовентрикулярний вузол під впливом β -адреноблокаторів уповільнюється. На ЕКГ спостерігається подовження інтервалу P–Q. Істотне значення має седативна дія препаратів на ЦНС.

Застосовують β -адреноблокатори при суправентрикулярних і шлуночкових тахіаритміях, зумовлених високим симпатoadреналовим тонусом (нейрогенні, гормональні порушення ритму, початковий період інфаркту міокарда і т. п.). При пароксизмальних порушеннях серцевого ритму анаприлін вводять внутрішньовенно струминно повільно як засіб невідкладної допомоги.

Одним із найбільш серйозних побічних ефектів β -адреноблокаторів є пригнічення скоротливої здатності міокарда аж до гострої серцевої недостатності. Через це застосування β -блокаторів є небезпечним у гострому періоді інфаркту міокарда за наявності ознак серцевої недостатності. Крім того, під час приймання препаратів можливі атріовентрикулярні блокади. Препарати неселективної дії (анаприлін, окспренолол, надолол та ін.) за рахунок блокування β_2 -адренорецепторів можуть викликати бронхоспазм, порушення кровопостачання кінцівок, головний біль та ін. Селективні β_1 -адреноблокатори (метопролол, талінолол, атенолол) подібних побічних ефектів не викликають.

1.4.3. Клас 3. ПРЕПАРАТИ, ЩО УПОВІЛЬНЮЮТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦІЮ

Найбільш цікавим із препаратів цієї групи є *аміодарон (кордарон)*. Препарат є похідним бензофурану, що у своєму складі містить 37 % йоду. Має широкий спектр протиаритмічної активності. Аміодарон блокує калієві канали й уповільнює швидкість реполяризації провідних волокон у фазу 3, подовжує потенціал дії і значно збільшує тривалість ефективного рефрактерного періоду (рис. 6). Аміодарону властива помірно виражена блокувальна дія щодо натрієвих каналів, α - та β -адренорецепторів. Також препарат незначною мірою блокує кальцієві канали. Аміодарон повністю усуває стимулювальну дію глюкагону на міокард за рахунок повного блокування глюкагонових рецепторів. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалів QT і P-Q.

Призначають аміодарон внутрішньовенно і всередину. Препарат погано всмоктується із шлунково-кишкового тракту, зазнає пресистемної біотрансформації у стінці кишечника та печінці. Біодоступність його під час приймання всередину становить 20 %. Ступінь зв'язування з білками плазми крові більше 90 %. Елімінація препарату відбувається через печінку. Призначають аміодарон 1 раз на добу. Під час приймання всередину ефект розвивається через 1–2 тижні та зберігається 15–20 днів після відміни препарату.

Показаний аміодарон при різних видах суправентрикулярних та шлуночкових аритмій, стенокардії напруження.

При тривалому прийманні аміодарону в рогівці ока утворюється жовто-коричневий мікроосад, що зникає після відміни препарату.

Можливі також інші побічні ефекти: диспептичні розлади, головний біль, атаксія, парестезії, порушення функції щитовидної залози (впливає на рецептори тиреоїдних гормонів), дифузна інтерстиціальна пневмонія, фіброз легенів, гепатоцелюлярний некроз, забарвлення шкіри в сіро-блакитний колір, артеріальна гіпотензія, флебіт.

Подібним за фармакодинамічними характеристиками до аміодарону є **дронедарон (мультак)**. Препарат не містить йоду та не впливає на функцію щитоподібної залози.

Орнід (бретилію тозилат) зменшує проникність клітинної мембрани для іонів Ca^{2+} (входження в клітину) під час фази 2. Крім того, препарату властива симпатолітична активність: він зменшує вивільнення катехоламінів із пресинаптичних закінчень. Вводять орнід внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарат не всмоктується. При введенні у м'яз протиаритмічний ефект розвивається через 30 хвилин і зберігається впродовж 12 годин. Препарат виводиться через нирки у незміненому вигляді.

Показаний орнід лише при шлуночкових формах аритмій, особливо у гострий період інфаркту міокарда або у випадках, рефрактерних до терапії лідокаїном.

Побічні ефекти проявляються у вигляді відчуття жару, хворобливості та напруження литкових м'язів, нудоти, набухання слизової оболонки носа, тимчасового погіршення зору, вираженого зниження артеріального тиску, рідко – некроз у місці внутрішньом'язового введення препарату.

Соталол має два види ізомерів: *l*- та *d*-форми. *l*-Соталол невибірково блокує β -адренорецептори, а *d*-соталол блокує калієві канали. Оскільки до складу медичного препарату входить суміш цих ізомерів, то він блокує одночасно й калієві канали, і $\beta_{1,2}$ -адренорецептори. Завдяки такому механізму дії препарат подовжує процес реполяризації. Соталол також пригнічує автоматизм синусового вузла, уповільнює провідність, спричиняє брадикардію.

Препарат добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті (біодоступність його 90–100 %), виводиться із організму із сечею.

Показаний соталол при шлуночкових та надшлуночкових аритміях. Призначають препарат двічі на день.

Із побічних ефектів при прийманні препарату відмічаються стомлюваність, брадикардія, зниження скоротливої функції міокарда.

1.4.4. Клас 4. БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Механізм протиаритмічної дії верапамілу та дилтіазему полягає у блокуванні «повільних» кальцієвих каналів L-типу. Препарати порушують транспорт іонів Ca^{2+} усередину клітин й уповільнюють кальційзалежну деполяризацію (фаза 4, частково – фаза 0) у синусовому та атріовентрикулярному вузлах (рис. 6). У результаті пригнічується автоматизм та уповільнюється атріовентрикулярна провідність. БКК майже не впливають на волокна Пуркінє. На ЕКГ збільшується тривалість інтервалу P–Q. Препарати зменшують скоротливу функцію лівого шлуночка, частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск.

Верапаміл є блокатором кальцієвих каналів, який частіше за інші використовують для лікування аритмій. Уводять препарат внутрішньовенно і всередину. Верапаміл добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту (90 %). Біодоступність препарату близько 20 %. Ступінь зв'язування з білками плазми – 90 %. Виводиться препарат із сечею (80 %) та жовчю. Призначають верапаміл 3–4 рази на день.

Верапаміл показаний при суправентрикулярних аритміях (пароксизмальній та миготливій аритміях) і стенокардії.

При терапії верапамілом можливі гіпотензія, посилення серцевої недостатності, атріовентрикулярні блокади, диспептичні розлади, запори, набряки на ногах, головні болі, підвищена стомлюваність.

Дилтіазем належить до похідних бензотіазепіну. Разом із протиаритмічною дією знижує загальний периферичний судинний опір та потребу міокарда в кисні, розширює коронарні судини, менше, ніж верапаміл, пригнічує скоротливу активність серця. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Його дія розвивається через 30 хвилин і триває 6 годин. Дилтіазем активно ацетилується у печінці й виводиться переважно через кишечник.

Показання до призначення та побічні ефекти дилтіазему аналогічні до попереднього препарату. Дилтіазем може викликати гепатит та гіперплазію ясен.

1.4.5. РІЗНІ ЗАСОБИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИАРИТМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

До цієї групи препаратів відносять *аденозин*, *препарати калію* (*калію хлорид та ін.*) та *магнію*, *дигоксин*.

Аденозин – нуклеотид, що утворюється при розкладанні АТФ. Він виконує функції медіатора пуринергічних синапсів і локального гормону. Аденозин взаємодіє з аденозиновими рецепторами типів А₁-А₄, які через G-білки стимулюють або пригнічують аденілатциклазу. Препарат уповільнює атріовентрикулярну провідність і пригнічує скоротливу активність міокарда (вплив на А₁-рецептори), розширює коронарні судини й зменшує агрегацію тромбоцитів (вплив на А₂-рецептори). Крім того, аденозин підвищує тонус бронхіол (А₁-рецептори), стимулює вихід біологічно активних речовин із базофілів (А₃-рецептори), пригнічує центральну нервову систему. Вводять аденозин внутрішньовенно. Тривалість дії препарату близько 30 секунд. Аденозин показаний для купірування суправентрикулярних тахіаритмій. Ефект зумовлений пригніченням атріовентрикулярної провідності. Введення препарату супроводжується такими небажаними явищами, як почервоніння обличчя, порушення дихання, короткочасна атріовентрикулярна блокада. Антагоністами аденозину є метилксантини (кофеїн, теофілін).

Препарати калію (*калію хлорид*, «*Аспаркам*», «*Панангін*», *поляризувальна суміш*) використовуються при аритміях, що супроводжуються зменшенням концентрації іонів К⁺ у плазмі крові та міокарді (зокрема при інтоксикації препаратами наперстянки, пароксизмах миготіння передсердь, «свіжій» шлуночкової екстрасистолії, інфаркті міокарда та ін.). Іони калію впливають на міокард подібно до ацетилхоліну: зменшують частоту серцевих скорочень, пригнічують провідність, автоматизм і збудливість. Малі концентрації іонів К⁺ розширюють коронарні судини, а великі – звужують. Призначають препарати калію всередину і внутрішньовенно. Із шлунково-кишкового тракту препарати всмоктуються добре, виводяться через нирки. При передозуванні препаратів калію виникають парестезії, диспептичні розлади, атріовентрикулярний блок, порушується функція нирок.

Протиаритмічна активність властива також **препаратам магнію** (*магнію сульфат*, *магнію оротат*, *магнію аспарагінат*).

Особливо ефективні ці препарати при гіпомагніємії. Як допоміжні засоби можуть використовуватися при шлуночкової тахікардії й фібриляції.

Дигоксин – препарат із групи серцевих глікозидів, який використовують при суправентрикулярних формах тахіаритмії. Активність препарату зумовлена підвищенням тону блукаючого нерва, внаслідок чого уповільнюється провідність через атріовентрикулярний вузол. У результаті утруднюється проведення надмірно частих імпульсів до шлуночків.

1.4.6. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРАДІАРИТМІЙ

Причинами брадіаритмії можуть бути атріовентрикулярна і синоатріальна блокади, блоки проведення по пучку Гіса, передсердна асистолія. Така патологія розвивається при інфаркті міокарда, гострих запальних і дистрофічних процесах у міокарді, інтоксикації серцевими глікозидами, холіноміметиками, солями калію та ін. Крайнім випадком брадикардії є напади тимчасової асистолії із припиненням кровообігу і втратою свідомості тривалістю до 5 секунд і більше (напади Морганьї-Адамса-Стокса).

1.4.6.1. М-холіноблокатори

За наявності блокад у різних відділах провідної системи з явищами брадисистолії покращити автоматизм і провідність можна шляхом зменшення гальмівного впливу блукаючого нерва. Для цього застосовують М-холіноблокатор **атропіну сульфат**. Препарат усуває вплив блукаючого нерва на серце, внаслідок чого поліпшується атріовентрикулярна провідність, виникає позитивний хронотропний та батмотропний ефекти, підвищується хвилинний об'єм крові. Атропін вводять парентерально і всередину. Препарат добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Ступінь зв'язування з білками плазми – 50 %. Гарно проникає у різні тканини й органи. Показаний атропін при синусовій брадикардії, синоатріальній та атріовентрикулярній блокадах, при інтоксикації серцевими глікозидами. Побічні ефекти зумовлені М-холіноблокувальною активністю: сухість слизових оболонок, запори, тахікардія, підвищення внутрішньоочного тиску,

порушення акомодациї, зниження тонуусу сечового міхура, порушення тепловіддачі.

1.4.6.2. Адреноміметики

Адреналін, ізадрин і ефедрин збуджують β_1 -адренорецептори серця, внаслідок чого підвищується автоматизм та полегшується провідність.

Збуджуючи β_1 -адренорецептори серця, викликає тахікардію, посилює скоротливу активність серця та потребу міокарда в кисні, збільшує серцевий викид та незначно артеріальний тиск, розслаблює гладенькі м'язи бронхів. Призначають сублінгвально 4–6 разів на день та внутрішньовенно. Використовують для лікування та профілактики нападів асистоїї, брадикардій.

Побічна дія: головний біль, тремор, напади стенокардії, сприяє розвитку шлуночкових аритмій.

Алупент (орципреналін) – β -адреноміметик тривалої дії. Застосовується перорально та внутрішньовенно.

Адреналін через здатність значно підвищувати потребу міокарда в кисні, при атріовентрикулярних блокадах, нападах Морганьї-Адамса-Стокса використовують лише у крайніх випадках.

1.4.6.3. Глюкагон

Глюкагон стимулює глюкагонові рецептори в міокарді й провідній системі серця. В результаті збільшується вивільнення кальцію із внутрішньоклітинних депо, що супроводжується підвищенням автоматизму клітин синусового вузла, полегшенням провідності через атріовентрикулярний вузол, посиленням скоротливої здатності міокарда. Вводять глюкагон внутрішньовенно, іноді – внутрішньом'язово або під шкіру. При внутрішньовенному введенні ефект розвивається через 1–4 і триває 20–30 хвилин. Препарат показаний при застійній серцевій недостатності з тяжкою брадикардією, серцевій недостатності при повній атріовентрикулярній блокаді й фібриляції шлуночків, при гострій серцевій недостатності, кардіогенному шоку, отруєннях β -адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів і серцевими глікозидами, тяжкій гіпоглікемії. Терапія глюкагоном може супроводжуватися диспептичними

розладами, погіршенням коронарного кровообігу, гіпертонічними кризами, алергічними реакціями, зниженням тону сфінктера стравоходу.

Тяжка і тривала брадисистоія потребує невідкладних заходів із застосуванням штучного водія ритму.

1.5. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ)

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це гостре або хронічне ураження серця, зумовлене зменшенням або припиненням доставки крові до міокарда у зв'язку із атеросклеротичним процесом коронарних артерій. ІХС є складовою синдрому коронарної недостатності. Коронарна недостатність – це гостра або хронічна дисфункція серця, що характеризується абсолютною чи відносною невідповідністю між потребою міокарда в кисні та його доставкою по коронарних артеріях. Згідно з даними ВООЗ за останні 40 років частота ІХС у світі зросла більш ніж у 10 разів. Тенденція до зростання зберігається здебільшого за рахунок вікової категорії 35–40 років. Існує ряд клінічних форм ІХС: стенокардія (*angina pectoris*), інфаркт міокарда, коронарний (атеросклеротичний) кардіосклероз.

Антиангінальні засоби усувають невідповідність між кисневим запитом міокарда і можливістю його постачання. Внаслідок цього препарати попереджують напади стенокардії і полегшують перебіг ІХС.

Класифікація антиангінальних засобів

I. Засоби, що зменшують потребу міокарда у кисні й покращують його кровопостачання.

1. Органічні нітрати: *нітрогліцерин (гліцерил тринітрат), сустак, тринітролонг, нітронг, ериніт (пентаеритритил тетранітрат), нітросорбід (ізосорбід динітрат), ізосорбід мононітрат.*

2. Блокатори кальцієвих каналів: *ніфедипін, дилтіазем, верапаміл, амлодипін, нікардипін, нісолдипін.*

3. Активатори калієвих каналів: *пінацидил, нікорандил.*

4. Різні засоби: *аміодарон, молсидомін, ранолозин.*

II. Засоби, що зменшують потребу міокарда у кисні.

1. β -Адреноблокатори: *анаприлін (пропранолол), піндолол, надолол, метопролол, атенолол, талінолол.*

2. Брадикардичні препарати: *алінідин, фаліпаміл, івабрадин.*

III. Коронаролітичні засоби.

1. Міотропні коронаролітики: *дипіридамом, папаверину гідрохлорид.*

2. Коронаролітики рефлекторної дії: *валідол*.

3. Енергозабезпечувальні засоби: *триметазидин (предуктал, предизин), АТФ-лонг, мельдоній (мілдронат, метамакс), тіатриазолін, антиоксид*.

Необхідно пам'ятати, що лікування ІХС комплексне та обов'язково містить, крім антиангінальних, препарати інших груп: транквілізатори, антиагреганти й антикоагулянти, вітаміни, анаболічні засоби, антисклеротичні засоби та інші.

Основними антиангінальними засобами є препарати трьох фармакологічних груп: органічні нітрати, блокатори кальцієвих каналів, β -адреноблокатори.

1.5.1. ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ Й ПОКРАЩУЮТЬ ЙОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ

1.5.1.1. Органічні нітрати

Нітрогліцерин був запропонований для лікування ІХС у 1876 році й до сьогодні є основним препаратом, зважаючи на надійність дії і частоту застосування.

Нітрогліцерин був синтезований у 1846 р. італійським хіміком Асканіо Собреро (Ascanio Sobrero), який працював у Франції в лабораторії відомого хіміка Т. В. Пелуза і займався пошуком нових вибухонебезпечних речовин. Фізико-хімічні властивості нітрогліцерину вивчав видатний російський хімік, академік Петербурзької академії наук М. М. Зінін (1812–1880 р.), який працював на кафедрі фізики та хімії Медико-хірургічної академії (від 1881 р. – Військово-медична академія).

Шведський учений, винахідник і підприємець А. Нобель одержав вибухову речовину динаміт, змішавши нітрогліцерин із сорбентом – інфузornoю землею. Поштовхом до вивчення хімічних і вибухових властивостей динаміту стали для нього наукові праці відомого російського хіміка М. М. Зініна, з яким із дитинства був знайомий А. Нобель (їхні батьки мешкали в одному будинку). Цікаво, що в похилому віці, захворівши на ішемічну хворобу, А. Нобель вживав

нітрогліцерин. Відомий його вислів: «Не здогадувався, що мене лікуватимуть нітрогліцерином».

Як антиангінальний засіб нітрогліцерин використовують понад 135 років. У 1879 р. у журналі «Lancet» була надрукована стаття американського лікаря Уільяма Меррелла (William Murrell), де узагальнювався трирічний досвід застосування нітрогліцерину при стенокардії. У 1925 р. у медичній практиці розпочали використовувати капсули з нітрогліцерином, потім – рідкий спиртовий розчин та таблетки для сублінгвального прийому. Наприкінці 60-х років ХХ ст. були створені форми нітрогліцерину тривалої дії. Наприкінці 1970 р. почали застосовувати розчини нітрогліцерину для внутрішньовенного введення. У 1981–1982 рр. було започатковане використання трансдермальних, а 1983 р. – аерозольних форм нітрогліцерину. Так розпочалася нова ера клінічної фармакології нітрогліцерину для лікування ІХС. Це дало можливість відомому російському терапевтові і клінічному фармакологу Б. Є. Вотчалу (1918 р. закінчив медичний факультет Київського університету) ще в 60-х роках ХХ ст. назвати цей препарат «королем антиангінальних засобів».

Створена група препаратів на основі нітрогліцерину одержала назву «нітрати». Препарати ефективні при всіх видах стенокардії – стенокардії напруження, варіантній, вазоспастичній, нестабільній, прогресуючій, постінфарктній.

Добре відомо, що потреба міокарда в кисні визначається роботою, яку виконує серце. У свою чергу, робота серця залежить від частоти та сили серцевих скорочень, від величини перед- та постнавантаження на серце. Переднавантаження – це величина тиску в шлуночках у кінці діастоли (залежить від венозного повернення). Постнавантаження визначається величиною артеріального тиску в аорті (периферичний опір).

Розширення судин на фоні нітратів здійснюється за участі NO-груп, які діють аналогічно ендотеліальному релаксуючому фактору. Відомо, що у хворих з ІХС продукція цього фактора знижена внаслідок ураження ендотелію артеріальної стінки.

Нітрати взаємодіють із сульфгідрильними групами «нітратних» рецепторів, що розміщені в ендотеліальних клітинах судин (рис. 7). При взаємодії SH-груп цистеїну з нітратами утворюється нітросоцистеїн і вивільняється NO₂, який потім перетворюється в NO. Останній дифундує у клітини гладеньких м'язів судин і, стимулюючи

гуанілатциклазу, підвищує рівень цГМФ, який з участю цГМФ-залежної протеїнкінази втручається в процеси м'язового скорочення. Дефосфорилуються легкі ланцюги міозину, і гладенькі м'язи розслабляються. Крім того, нітрати стимулюють синтез простагландинів і пригнічують утворення тромбоксану A₂, що є причиною зменшення агрегації та адгезії тромбоцитів і покращання мікроциркуляції. В малих дозах нітрати розширюють вени, а у великих дозах – також і артерії.

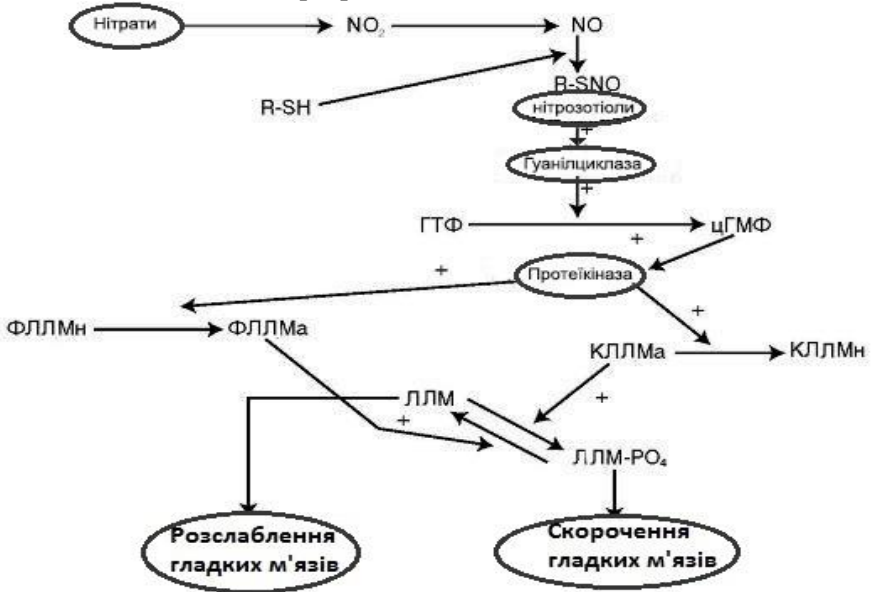


Рисунок 7 – Механізм антиангінальної дії нітратів на клітинному рівні

(С. В. Оковитий, В. В. Гайворонська, О.М. Куликов та ін., 2009):

ЛЛМ – легкі ланцюги міозину; **КЛЛМ** – кіназа легких ланцюгів міозину (а – активна, н – неактивна); **ФЛЛМ** – фосфатаза легких ланцюгів міозину (а – активна, н – неактивна); **ГТФ** – гуанозинтрифосфат; **цГМФ** – циклічний гуанозинмонофосфат

Крім периферичної, у нітратів виражена також центральна дія. Препарати зменшують адренергічну імпульсацію до серця і судин, що також сприяє судинорозширювальній дії.

Основним фактором протиішемічної дії є здатність нітратів зменшувати венозне повернення до серця внаслідок розширення ємнісних судин і депонування крові в них. Менш вираженим, але також корисним, є зниження тонуусу артеріол, унаслідок чого зменшується опір на виході крові із серця у фазу систоли. У результаті зменшуються перед- і постнавантаження на серце, що супроводжується зниженням роботи серця і зменшенням кисневого запиту.

Покращання коронарного кровотоку відіграє другорядне значення. Однак нітрати, на відміну від інших коронаролітиків, мають свої особливості. Препарати розширюють великі вінцеві артерії, сприяючи збільшенню перфузійного тиску на вході у склерозовані сегменти судин. Швидкість кровотоку в ішемізованій зоні зростає і стає більшою або такою самою, як і у здорових ділянках. Для нітратів не типовий феномен «обкрадання».

У механізмі коронаролітичної дії нітратів має значення ще й той факт, що розподіл внутрішньокардіального кровотоку відбувається на користь найбільш уразливих субендокардіальних ділянок.

Нітрати розширюють також судини мозку, внутрішніх органів, сітківки. Будучи спазмолітиками міотропної дії, вони зменшують тонус гладеньких м'язів внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, бронхіол та ін.).

Лікарські форми, у вигляді яких використовують нітрати, визначають шлях введення, швидкість розвитку і тривалість антиангінального ефекту. У випадках призначення засобу для попередження нападів стенокардії швидкість розвитку ефекту не має вирішального значення. Але при купіруванні нападів це вирішальний фактор. Для купірування стенокардії використовують ряд лікарських форм нітрогліцерину для сублінгвального використання: таблетки, спиртовий і олійний розчини (дозують краплями), аерозолі для зрошення ротової порожнини, капсули. Ці лікарські форми не можна ковтати, оскільки засіб руйнується при першому проходженні через печінку. Розроблена і застосовується лікарська форма нітрогліцерину для внутрішньовенного введення.

При сублінгвальному застосуванні препарат всмоктується із ротової порожнини у систему верхньої порожнистої вени і, минаючи печінку, надходить у системний кровотік. Такий шлях введення забезпечує високу біодоступність засобу (більше 90 %). Необхідно зазначити, що засвоєння нітрогліцерину істотно залежить від

інтенсивності секреції слини. При сухості у роті біозасвоєння значно зменшується. Тому у хворих із порушенням саливації перевагу віддають використанню аерозолю.

При сублінгвальному прийманні максимальна концентрація нітрогліцерину в кровеносному руслі створюється через 2–3 хвилини, а через 20 хвилин у крові визначають лише сліди препарату. Ефект препарату триває лише 15–20 хвилин і зумовлений впливом активного метаболіту нітрогліцерину – динітрогліцерину. Біотрансформація нітрогліцерину в печінці відбувається шляхом кон'югації з глутатіоном. Утворені ди- і мононітрати малоактивні. Екскреція цих метаболітів відбувається у незміненому вигляді або у вигляді ефірів з глюкуроною кислотою через нирки та легені (близько 25 %).

Для попередження нападів стенокардії застосовують препарати нітрогліцерину пролонгованої дії (спеціальні мікрокапсульовані форми, які містять гранули з різною швидкістю всмоктування), що дозволяє призначати їх від 1 до 3–4 разів на добу. Одним із таких препаратів є *сустак* (призначають у таблетках для приймання всередину). Близьким до нього за тривалістю дії є *тринітролонг*, який у вигляді полімерних плівок накладається на слизову ясен. Для наскірнього застосування призначають препарати нітрогліцерину у вигляді мазей, аерозолів, пластирів-дисків. Ефект при використанні наскірніх форм розвивається повільно і триває 8–24 години.

До групи нітратів тривалої дії відносять *нітросорбід* (*ізосорбід динітрат*), *нітронг*, *ериніт* (*пентаеритритил тетранітрат*), *ізосорбід мононітрат*. Їх ефективність дещо менша, ніж пролонгованих форм нітрогліцерину.

Нітрати застосовують для купірування і попередження нападів стенокардії. Також нітрати з успіхом застосовують під час лікування інфаркту міокарда в гострій фазі (вводять внутрішньовенно крапельно).

Найбільш небезпечним ускладненням при застосуванні нітратів є ортостатична гіпотензія. Іноді розвивається рефлексорна тахікардія. Внаслідок розширення судин оболонки мозку може підвищуватися внутрішньочерепний тиск, що супроводжується головними болями. Описані випадки геморагічного інсульту. Нітрати розширюють судини ока без підвищення внутрішньоочного тиску. Приймання препаратів супроводжується відчуттям жару, гіперемією обличчя. Через 1,5–2 місяці регулярного приймання нітрогліцерину у 58 % випадків розвивається толерантність. Раптове припинення тривалої

терапії нітратами часто супроводжується феноменом «віддачі» – посилюються болі за грудниною, частішають напади стенокардії. Може розвинутих інфаркт міокарда або раптова смерть. Тому припинення тривалої терапії нітратами повинне проводитися шляхом поступового зниження доз і частоти приймання. Тривале вживання нітратів може також викликати метгемоглобінемію.

1.5.1.2. Блокатори кальцієвих каналів

Класифікація препаратів:

I покоління: *верапаміл (ізонтин), ніфедипін (фенігідин), дилтіазем.*

II покоління: *галопаміл, амлодипін, фелодипін, нітрєндипін, нікардипін, німодипін.*

III покоління: *нафтопідил, ємопаміл.*

Препарати II покоління порівняно з I характеризуються більшою тривалістю дії і більш вибіркоким впливом на кальцієві канали судин. III покоління – це препарати з додатковими властивостями: нафтопідил проявляє α -адренолітичну, а ємопідил – симпатолітичну активність. Препарати всіх поколінь проявляють антиангінальну, протиаритмічну й антигіпертензивну дії.

БКК порушують проникнення іонів кальцію через повільні кальцієві канали L-типу із екстрацелюлярного простору до м'язових клітин серця і судин. Зменшення концентрації вільних іонів Ca^{2+} у міокардіоцитах супроводжується зниженням затрати енергії АТФ для механічної роботи серця. Сила серцевих скорочень зменшується. Це супроводжується зниженням потреби міокарда у кисні. Зменшення роботи серця також є наслідком розширення периферичних артерій і зниженням постнавантаження. Антиангінальному ефекту сприяє також розширення коронарних судин, зумовлене зниженням надходження іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів. У результаті зростає постачання міокарда киснем.

БКК покращують субендокардіальний кровотік і, ймовірно, збільшують колатеральний кровообіг.

БКК вводять парентерально, призначають усередину й сублінгвально. Препарати добре (більше 90 %) і швидко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, але при першому проходженні через печінку зазнають пресистемної елімінації. Біодоступність БКК

приблизно 35 % (для ніфедипіну, нітрендипіну й амлодипіну вона коливається від 65 до 90 %). Близько 90 % кількості препаратів, що надходить у системний кровотік, зв'язується з білками плазми. БКК добре проникають до різних органів та тканин, зокрема й у ЦНС. Тривалість дії препаратів I покоління 4–6 годин, II покоління – 12 годин. БКК майже на 100 % біотрансформуються печінкою з утворенням неактивних метаболітів. Винятком є верапаміл і дилтіазем, метаболіти яких проявляють деяку фармакологічну активність. Екскреція препаратів відбувається за допомогою нирок (80–90 %) і частково – печінки.

Препарати показані для лікування всіх видів стенокардії (варіантної і стенокардії напруження). Якщо стенокардія супроводжується суправентрикулярними порушеннями ритму (тахікардією), то перевагу віддають препаратам групи верапамілу або дилтіазему. При брадикардії, порушенні атріовентрикулярної провідності й артеріальній гіпертензії показані ніфедипін та препарати його групи.

Крім того, БКК використовують під час лікування гіпертонічної хвороби, надшлуночкових тахіаритмій, тріпотінні та миготливий аритмії передсердь, для усунення судинних порушень кровопостачання, для попередження холодового бронхоспазму. БКК гальмують агрегацію тромбоцитів і виділення з них біологічно активних речовин, що спазмують судини й підвищують коагуляцію крові.

Терапія БКК може супроводжуватися головними болями, запамороченням, артеріальною гіпотензією, припливами (частіше при призначенні ніфедипіну). У перші дні лікування можуть набрякати ступні та гомілки, розвиватися запори. При застосуванні верапамілу відмічається брадикардія. Терапія ніфедипіном може супроводжуватися рефлексорною тахікардією.

1.5.1.3. Активатори калієвих каналів

Пінацидил і *нікорандил* відкривають калієві канали й сприяють виходу іонів калію із клітин гладеньких м'язів, що супроводжується гіперполяризацією мембрани. У результаті потенціалзалежні кальцієві канали не відкриваються і зменшується концентрація кальцію всередині клітин. Тонус гладеньких м'язів судин зменшується.

Пінацидил розширює як периферичні, так і коронарні судини, зменшує постнавантаження на серце. Введення препарату супроводжується рефлекторною тахікардією. Крім того, пінацидил знижує вміст у крові холестерину і тригліцеридів. Із побічних ефектів можливі набряки, головний біль, прискорене серцебиття, тахікардія, гіпертрихоз та ін. Препарат показаний при вазоспастичній формі стенокардії і при серцевій недостатності.

Нікорандил розширює судини не лише за рахунок активації калієвих каналів, а й шляхом утворення NO (нітратоподібна дія). Введення препарату супроводжується розширенням коронарних, резистивних і ємнісних судин, завдяки чому зменшуються перед- і постнавантаження на міокард. Дія препарату супроводжується рефлекторною тахікардією. Показаний нікорандил при стабільній і вазоспастичній формах стенокардії, гострому інфаркті міокарда, порушеннях атріовентрикулярної провідності, хронічній серцевій недостатності, гіпертонічній хворобі. Із побічних ефектів можливі головний біль, прискорене серцебиття, диспептичні явища.

1.5.1.4. Різні засоби

Аміодарон проявляє протиішемічну і протиаритмічну дії. Основою механізму дії препарату є блокування калієвих, а також (частково) кальцієвих і натрієвих каналів. Крім того, аміодарону притаманна β - та α -адреноблокувальна активність. Препарат є антагоністом глюкагону. Все це супроводжується зменшенням частоти серцевих скорочень, зниженням артеріального тиску, підвищенням коронарного кровотоку. Таким чином, зменшується потреба міокарда у кисні. Препарат також покращує коронарний кровотік.

Із шлунково-кишкового тракту всмоктується приблизно 50 % прийнятої дози аміодарону. Метаболізм препарату відбувається у печінці, основний шлях виведення із організму – кишечник. Препарат показаний для профілактики нападів стенокардії, профілактики й лікування суправентрикулярних і шлуночкових аритмій. Виражений терапевтичний ефект розвивається через кілька тижнів від початку приймання.

Тривалі курси лікування аміодароном можуть супроводжуватися відкладанням мікрокристалів препарату в рогівці ока, пігментацією

шкіри, фотодерматозами, дисфункцією щитовидної залози, брадикардією, гіпотонією.

Молсидомін (корватон, сиднофарм) – антиангінальний засіб групи сиднонімінів, уперше був синтезований в Японії Y. Masuda разом із колегами в 70-х роках ХХ століття. Є неактивною речовиною. Після метаболізму в печінці молсидомін перетворюється в активний метаболіт SIN-1, а далі в SIN-1A (містить NO-групу). Сполука SIN-1A виділяє оксид азоту, який стимулює гаунілатциклазу, що призводить до утворення цГМФ у гладком'язових клітинах судин, унаслідок чого й виникає вазодилатація. Оскільки молсидомін не взаємодіє із SH-групами білків, при тривалому застосуванні препарату толерантність не розвивається. Препарат виявляє вибіркочу периферичну венодилатувальну дію, пригнічує агрегацію, адгезію тромбоцитів та збільшує еластичність великих артерій. Молсидомін зменшує перед- і постнавантаження на серце, знижує потребу міокарда в кисні й збільшує коронарний кровотік, не викликає синдрому міжкоронарного обкрадання.

Препарат уводять парентерально, приймають сублінгвально та всередину. Зі шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 60 % прийнятої дози. Препарат не взаємодіє із білками плазми. Ефект розвивається через 20–30 хвилин після прийому всередину, а при сублінгвальному введенні – через 5 хвилин. Тривалість ефекту 6–8 годин. Біотрансформація відбувається у печінці. Виводяться метаболіти нирками та печінкою.

Молсидомін показаний для купірування та профілактики нападів стенокардії, для лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, інфаркту міокарда, гіпертонії.

Побічні ефекти: ортостатична гіпотензія, головний біль, гіперемія обличчя, нудота, м'язові спазми та ін.

Ранолазин (ранекса) є дериватом піперазину. Механізм дії полягає у селективному інгібуванні пізньої фази натрієвого потоку всередину клітини під час реполяризації (пізній INa), що викликає зниження внутрішньоклітинної концентрації натрію. Зниження внутрішньоклітинної концентрації натрію призводить до зменшення надлишку іонів кальцію, що сприяє розслабленню міокарда. Ранолазин знижує ригідність стінки та поліпшує кровопостачання міокарда, не змінюючи при цьому ні ЧСС, ні артеріального тиску. В разі регулярного використання знижує частоту нападів стенокардії та збільшує толерантність до фізичного навантаження.

Призначають препарат перорально, двічі на добу. Після прийому всередину максимальна концентрація в крові настає через 2–6 год. Приблизно 62 % ранолазину зв'язується із білками плазми крові. Метаболізується у печінці за участю ферментів системи цитохрому P450 (CYP3A4 та CYP2D6 ізоферментів). У незміненому вигляді нирками та через кишківник виділяється менше 5 % від прийнятої дози препарату.

Ранолазин призначають для лікування стабільної стенокардії напруження, що є резистентною до стандартної антиангінальної терапії.

Під час тривалої терапії не розвивається толерантність. Основними побічними ефектами препарату є запаморочення, нудота, запори. Також може викликати подовження інтервалу QT.

1.5.2. ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ПОТРЕБУ МІОКАРДА В КИСНІ

1.5.2.1. β -Адреноблокатори

β -Адреноблокатори (*анаприлін (пропранолол), піндолол, надолол, метопролол, атенолол, талінолол* та ін.) є основними препаратами терапії у більшості випадків ІХС.

Блокуючи β_1 -адренорецептори в серці, препарати зменшують надмірний вплив на серцево-судинну систему стресових ситуацій та негативних емоцій. Під впливом β -адреноблокаторів зменшуються сила та частота скорочень серця, в результаті чого зменшується його потреба в кисні. β -Блокатори негативно впливають на коронарний кровотік. Причиною цього є блокування β_2 -рецепторів коронарних судин (для неселективних препаратів), зменшення ударного та хвилинного об'ємів циркулюючої крові. Висока ефективність β -блокаторів при ІХС зумовлена виключно значним зменшенням роботи серця.

Тривала терапія β -блокаторами (місяці й роки) в індивідуально підібраних дозах знижує удвічі (і більше) частоту раптової смертності хворих на ІХС і пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда; полегшує стан хворих, підвищує витривалість до фізичних навантажень, значно зменшує частоту і тяжкість нападів стенокардії.

У цілому перевагу віддають селективним β_1 -адреноблокаторам, оскільки вони не блокують β_2 -адренорецептори й меншою мірою редукують коронарний і периферичний кровотоки. Крім того, при

супутній патології органів дихання ці препарати мало підвищують ризик розвитку бронхоспазму.

β -Адреноблокатори із внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол та ін.) меншою мірою зменшують скоротливу активність міокарда, у зв'язку з чим їм віддають перевагу під час лікування хворих з ослабленим серцем і в постінфарктному періоді.

β -Адреноблокатори вводять парентерально і призначають всередину. Більшість препаратів добре (на 70–90 %) усмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність β -блокаторів становить близько 50 %. Біотрансформація їх відбувається в печінці. Ступінь зв'язування з білками плазми для різних препаратів значно коливається (від 5 до 90 %). β -Блокатори добре проникають у різні тканини. Тривалість ефекту більшості препаратів – близько 8 годин, метопрололу – 12 годин, атенололу і піндололу – 24 години. Ліпофільні β -блокатори здебільшого виводяться через печінку, гідрофільні – через нирки.

β -Адреноблокатори найчастіше використовують для лікування стенокардії напруження у хворих з тенденцією до підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Як правило, використовують селективні β -блокатори у комбінації із препаратами інших фармакологічних груп. Хворим із брадикардією або схильністю до неї, з прихованими проявами серцевої недостатності краще призначати β -блокатори із внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол).

β -Адреноблокатори призначають для лікування гіпертонії, надшлуночкових аритмій, екстрасистолій, тиреотоксикозу, для профілактики повторних інфарктів міокарда.

При терапії β -адреноблокаторами можуть спостерігатися брадикардія, порушення провідності, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, бронхоспазм, погіршення ліпідного спектра (препарати збільшують кількість атерогенних ліпопротеїдів), пригнічення центральної нервової системи, гіпоглікемія, спазм судин кінцівок, диспептичні розлади.

У β -блокаторів відсутній синдром звикання. Вони ефективні при багаторічному прийманні.

Для препаратів характерний синдром відміни. Тому β -блокатори відміняють поступово, зменшуючи дозу впродовж тижня або більше.

1.5.2.2. Брадикардичні препарати

Алінідин та *івабрадин* значно зменшують частоту серцевих скорочень і потребу міокарда в кисні. Препарати практично не впливають на інші показники серцевої діяльності й гемодинаміки. Брадикардія зумовлена прямим пригнічувальним впливом препаратів на автоматизм синусового вузла (уповільнюється фаза діастолічної деполяризації). Крім антиангінальної, у препаратів також виражена протиаритмічна дія.

Найбільш вивченим є *івабрадин (кораксан)*, який вибірково блокує іf-канали пейсмерних клітин і зменшує вхід Na^+ та K^+ до них. Це уповільнює спонтанну діастолічну деполяризацію та знижує автоматизм синусового вузла. Як наслідок, препарат зменшує частоту серцевих скорочень та потребу міокарда в кисні. Одночасно покращується кровопостачання ендокарда (за рахунок подовження діастолі). Івабрадин не впливає на скоротливість міокарда та провідність по провідній системі серця (не виявляє негативної інотропної та дромотропної дій), оскільки не взаємодіє із K^+ -, Ca^{++} -каналами та β -адренорецепторами. Препарат може інгібувати іh-канали сітківки ока, які схожі на іf-канали, що може призвести до тимчасової зміни сприйняття світла (фотопсії).

При пероральному застосуванні препарат швидко й майже повністю всмоктується. Біодоступність становить 40 %, що зумовлено ефектом першого проходження через печінку. Час напіввиведення становить 11 годин. Метаболізується у печінці. 10 % препарату виділяється у незміненому вигляді із сечею, решта виводиться у вигляді метаболітів шлунково-кишковим трактом та нирками.

Використовують івабрадин для лікування ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності у разі непереносимості чи наявності протипоказань до β -адреноблокаторів. Препарат призначають по 5 мг двічі на день. Хворі переносять івабрадин добре.

Побічні ефекти: фотопсії, брадикардія, атріовентрикулярна блокада, шлуночкова екстрасистолія, головний біль. Препарат не викликає «синдрому віддачі».

1.5.3. ЗАСОБИ, ЩО ЗБІЛЬШУЮТЬ ДОСТАВКУ КИСНЮ

1.5.3.1. Міотропні коронаролітики

До цієї групи входять препарати (*дипіридабол, папаверину гідрохлорид*), які розширюють коронарні судини та усувають коронарспазм.

Дипіридабол (курантил) впливає на мікроциркуляцію крові у міокарді, знижуючи опір дрібних резистивних судин. Препарат пригнічує зворотне поглинання аденозину клітинами міокарда та еритроцитами, а також блокує фермент аденозиндезаміназу. Як відомо, аденозин виділяється при ішемії міокарда і проявляє виражену коронаророзширювальну дію. Одночасно курантил гальмує агрегацію тромбоцитів, покращуючи мікроциркуляцію. Загальний периферичний опір препарат не змінює. Показаний дипіридабол при стенокардії без явищ атеросклерозу коронарних судин. При атеросклеротичному ураженні коронарних артерій дипіридабол не покращує доставки кисню до ішемізованої ділянки, а навіть може погіршити його кровопостачання. Це пояснюється тим, що в ішемізованій ділянці міокарда в умовах гіпоксії дрібні коронарні судини розширені максимально (компенсаторна реакція). При введенні дипіридаболу відбувається розширення артеріол і капілярів у незміненій ділянці міокарда. Це сприяє зменшенню припливу крові й кисню до ішемізованої ділянки. Розвивається синдром «обкрадання». Цей ефект іноді використовують для виявлення прихованої коронарної недостатності.

Препарат призначають усередину. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспептичні явища, головний біль, гіпотензія.

Папаверину гідрохлорид – алкалоїд опію. Для нього характерна відносно невисока коронаролітична активність, що зумовлено короткочасністю дії. Препарат пригнічує фермент фосфодіестеразу. При цьому підвищується рівень цАМФ, зменшується концентрація іонів кальцію у гладеньких м'язах судин і збільшується в кардіоміоцитах. Одночасно препарат незначною мірою пригнічує захоплення аденозину клітинами міокарда. Розширення коронарних судин супроводжується посиленням скорочень міокарда. Крім того, папаверин зменшує системний артеріальний тиск, тонує

судин мозку і розслабляє гладенькі м'язи внутрішніх органів. Значення папаверину для лікування ІХС обмежене.

1.5.3.2. Коронаролітики рефлекторної дії

Валідол – це 25–30-процентний розчин ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти. Препарат використовують для купірування нападів стенокардії легкого ступеня. Приймають препарат під язик (таблетку, капсулу або краплі на шматочку цукру). Подразнюючи холодкові рецептори ротової порожнини, валідол рефлекторно покращує коронарний кровотік. У цілому ефективність препарату як антиангінального засобу низька. Якщо через 2–3 хвилини біль не купірується, можна вважати, що валідол не діє, і потрібно замінити його нітрогліцерином. Крім того, препарат проявляє седативні властивості.

1.5.3.3. Енергозабезпечувальні засоби

Триметазидин (предуктал, предизин) безпосередньо впливає на кардіоміоцити в зоні ішемії і нормалізує їх енергетичний баланс. Це не супроводжується змінами з боку загальної гемодинаміки. Припускають, що дія препарату пов'язана з блокуванням ферменту 3-кетואцил-КоА-тіолази, внаслідок чого пригнічується окиснення жирних кислот. На цьому фоні активується окиснення глюкози, що сприятливо впливає на функції міокарда. Препарат призначають тричі на день. «Предуктал МВ» – нова лікарська форма, для якої характерна більша тривалість дії. Призначають «Предуктал МВ» двічі на день. Препарат добре всмоктується із кишечника, метаболізується у печінці, виводяться метаболіти через нирки. Терапія предукталом практично не супроводжується побічними ефектами.

Мельдоній (мілдронат, метамакс, тризинін) належить до класу парціальних інгібіторів β -окиснення жирних кислот. Препарат є структурним аналогом γ -бутиробетаїну, що, у свою чергу, є конкурентним інгібітором γ -бутиробетаїнгідроксилази, останнього ферменту в ланцюгу біосинтезу карнітину. Механізм дії мельдонію полягає в тому, що він зворотно знижує концентрацію карнітину як у плазмі, так і в цитозолі кардіоміоцитів. Зменшення концентрації карнітину в цитозолі знижує швидкість транспорту та активації

довголанцюгових жирних кислот до місця окиснення в мітохондріях. Унаслідок цього попереджається блокада транспорту АТФ із мітохондрій до цитозолу. У свою чергу, накопичення жирних кислот у мітохондріях призводить до активації альтернативного шляху синтезу енергії, зокрема аеробного гліколізу, який потребує менше кисню, що є дуже важливим за умов гіпоксії. Підвищення вмісту γ -бутиробетайну індукує біосинтез оксиду азоту, що сприяє розслабленню гладеньких м'язів судинної стінки, зменшує агрегацію тромбоцитів.

Препарат призначають парентерально та всередину. Біотрансформується у печінці, метаболіти виводяться нирками.

Використовують мельдоній у комплексній терапії ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, гострих чи хронічних порушень мозкового кровообігу.

Побічні ефекти: алергічні реакції, диспептичні розлади, зміни артеріального тиску, збудження.

Тіотриазолін знижує пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, підвищує внутрішньоклітинні запаси АТФ, в умовах ішемічного пошкодження клітин нормалізує утилізацію глюкози та глікогену. Володіє антиоксидантною дією, оскільки активує ферменти антиоксидантного захисту та пригнічує утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, тим самим забезпечує захист структурно-функціональної цілості біомембран клітин (цитопротекторна дія). За рахунок активації фібринолітичної системи покращує реологічні властивості крові.

При пероральному застосуванні препарат усмоктується у шлунку, відносна біодоступність становить 64,5 %, період напівусмоктування – 0,28 год, напіввиведення – 1,3 год. Зв'язування із білками крові не перевищує 10 %. Виводиться нирками.

Тіотриазолін використовують для лікування ІХС: стабільної стенокардії напруження та спокою, післяінфарктного кардіосклерозу, порушень серцевого ритму. Призначають по 1 таблетці тричі на добу.

Препарат переноситься добре, проте у хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю може викликати алергічні реакції.

Аденозинтрифосфорна кислота (АТФ) бере участь у багатьох обмінних процесах. Під час взаємодії з актоміозином вона розпадається на АДФ і неорганічний фосфат, при цьому вивільняється енергія, значна частина якої використовується для роботи серцевого

м'яза, а також для анаболічних процесів. Крім того, АТФ розглядають як один із медіаторів збудження в аденозинових рецепторах. При ішемічній хворобі серця вміст АТФ у міокарді знижується. Введення АТФ посилює мозкове і коронарне кровопостачання. Враховуючи відомий факт, що для проникнення АТФ через клітинні мембрани необхідна значна затрата енергії, цінність екзогенної АТФ як джерела енергії є сумнівною. У зв'язку з цим був створений препарат АТФ-лонг, що виконує роль координаційного препарату: АТФ разом із калієм, гістидином та магнієм проникає всередину кардіоміоцитів, забезпечуючи протиішемічний та протиаритмічний ефекти.

1.5.4. ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Інфаркт міокарда – гостре захворювання, зумовлене виникненням одного або кількох осередків некрозу серцевого м'яза внаслідок абсолютної або відносної недостатності коронарного кровообігу. В абсолютній більшості випадків основною причиною інфаркту міокарда є атеросклероз вінцевих судин (зарєєстрований у 90 % померлих від інфаркту). Як правило, інфаркт міокарда супроводжується сильними болями, відчуттям страху смерті, збудженням, різкою активацією симпатоадреналової системи, спазмом коронарних і периферичних артерій. Усе це створює додаткове навантаження на уражений орган і ще більше посилює конфлікт між кисневим запитом міокарда і різко обмеженою можливістю постачання кисню до серця. У 90 % випадків інфаркт супроводжується аритміями й гострою серцевою недостатністю, що можуть призвести до фібриляції шлуночків і кардіогенного шоку. Всі лікувальні заходи при інфаркті міокарда повинні проводитись у стислі строки. Хворому показаний постільний режим.

Для усунення больового синдрому хворому призначають наркотичні анальгетики (*морфін*). У зв'язку із розвитком побічних ефектів морфіну (сповільнене дихання, нудота, блювання, брадикардія, гіпотензія) перевага віддається препаратам, які менше пригнічують дихальний центр та меншою мірою збуджують центри блювання і блукаючого нерва, зокрема *промедолу*, *фентанілу*, *пентозацину* та *трамадолу*. Для потенціювання анальгетичного ефекту наркотичні анальгетики комбінують із нейролептиками (нейролептаналгезія) або транквілізаторами (атаралгезія). Препаратом

вибору серед нейролептиків є *дроперидол*, серед транквілізаторів – *діазепам*, серед аналгетиків – *фентаніл*. Дроперидол викликає нейровегетативну загальмованість при збереженій свідомості, володіє гіпотензивною та протиблювотною дією. Діазепам пригнічує психоемоційне напруження, усуває страх, не має прямого впливу на міокард. Препарати вводять внутрішньовенно під контролем артеріального тиску. В разі неефективності наркотичних аналгетиків використовують засоби для наркозу – *оксибутират натрію* або *азоту закис із киснем*.

Для розвантаження серця вводять *нітрогліцерин* сублінгвально по 1 таблетці кожні 5 хвилин. У разі неефективності 3 таблеток, переходять на внутрішньовенне крапельне введення нітратів (*нітрогліцерин* або *ізосорбід динітрат*). Ефективність цього заходу тим вища, чим раніше він проводиться. Необхідно пам'ятати, що введення нітратів протипоказане при колапсі та шоці.

Для зменшення роботи серця і потреби міокарда в кисні, усунення тахікардії та гіпертензії вводять β_1 -адреноблокатори. Перевага віддається препаратам без внутрішньої симпатоміметичної активності: *метопрололу* або *атенололу* (спочатку їх вводять внутрішньовенно, а потім – усередину). Не використовують β -адреноблокатори у хворих із тяжкою хронічною серцевою недостатністю, атріовентрикулярною блокадою, гіпотонією, бронхіальною астмою.

Для усунення порушень ритму, попередження шлуночкових аритмій вводять 10 % розчин *лідокаїну*, *аміодарон*. У пацієнтів із передсердними тахіаритміями використовують блокатори кальцієвих каналів – *верапаміл* або *дилтіазем*.

Для профілактики післяінфарктного ремоделювання серця, обмеження зони некрозу міокарда хворим призначають ІАПФ: *каптоприл*, *еналаприл*, *лізиноприл*, *раміприл* та *зофенаприл*. Препарати протипоказані за наявності гіпотензії або шоку.

Для підтримання скоротливої активності міокарда (у разі розвитку кардіогенного шоку) перевагу віддають неглікозидним кардіотонічним засобам *дофаміну*, *добутаміну* та *амринону*. Вводять їх внутрішньовенно крапельно. При загрозі набряку легень дофамін вводять разом із нітрогліцерином. Для живлення міокарда вводять глюкозоінсулінкалієву («поляризувальну») суміш.

Для боротьби з однією з основних причин інфаркту міокарда – тромбозом коронарних судин – використовують фібринолітики

(*стрептокіназу, альтеплазу, тенектеплазу та ін.*). Ці препарати розчиняють свіжі тромби й відновлюють кровотік у судинах (фармакологічна реперфузія). Їх призначають хворим на інфаркт міокарда давністю до 12 годин за відсутності протипоказань. Також застосовують антикоагулянти прямої дії: *гепарин, фондапарин, надропарин, еноксапарин та дальтепарин*. Якомога раніше призначають антиагреганти: *аспірин-325, клопідогрель, тиклопідину сульфат, абсиксимаб*.

Інгаляція *кисню* вважається обов'язковою впродовж усього періоду терапії гострого інфаркту міокарда. Для пригнічення запальних процесів у міокарді призначають антиоксиданти (*емоксипін, α -токоферол, дибунол*), *глюкокортикоїди*.

1.6. ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Гіполіпідемічними (протиатеросклеротичними) називають засоби різної хімічної будови, які знижують вміст холестерину і тригліцеридів та їх атерогенних носіїв у крові, що сприяє затримці розвитку атеросклерозу і його зворотному розвитку. З атеросклерозом пов'язана більшість серйозних серцево-судинних захворювань: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, енцефалопатії, інсульти, ураження судин кінцівок та ін.

Атеросклероз розвивається повільно і може залишатися безсимптомним багато років. Основним у розвитку хвороби є порушення ліпідного обміну, що призводить до підвищення вмісту в крові холестерину і тригліцеридів. У плазмі крові ліпіди утворюють комплекси з білками (ліпопротеїни). Розрізняють 5 видів ліпопротеїнів:

- 1) хіломікрони (ХМ);
- 2) ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- 3) ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ);
- 4) ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ);
- 5) ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ).

Атерогенні властивості притаманні ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЗ: вони містять велику кількість тригліцеридів і холестерину.

Розрізняють 5 типів гіперліпопротеїнемій:

- 1) тип I характеризується підвищенням у крові рівня ХМ;
- 2) тип II характеризується підвищенням у крові рівня холестерину, ЛПНЩ і ЛПДНЩ;

- 3) тип III характеризується підвищенням у крові ЛПНЩ, ЛПДНЩ;
- 4) тип IV характеризується підвищенням у крові рівня ЛПДНЩ;
- 5) тип V характеризується підвищенням у крові рівня ХМ і ЛПДНЩ.

Гіперліпідемії I і V типів спостерігаються дуже рідко і розвиваються у дитячому віці. Ризик розвитку атеросклерозу при цьому незначний. Більшість гіперліпідемій є первинними, тобто розвиваються як наслідок порушень харчування в поєднанні з малорухливим способом життя. Вторинні гіперліпідемії розвиваються на фоні ряду захворювань (діабет, гіпотиреоз, хвороби нирок, печінки та ін.) або є наслідком терапії деякими лікарськими препаратами (β -адреноблокаторами, діуретиками та ін.).

Лікування порушень ліпідного обміну починають з призначення дієти. Якщо таким шляхом досягти бажаного результату не вдається, то призначають гіполіпідемічні препарати.

В основу класифікації протиатеросклеротичних засобів покладений механізм їх дії.

1. Засоби, що знижують у крові рівень холестерину (ЛПНЩ):

1.1. Інгібітори синтезу холестерину (статиї): *ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор), флувастатин (лескол), мевастатин, правастатин (ліпостат), аторвастатин (лівостор), розувастатин.*

1.2. Інгібітори абсорбції холестерину із кишечника – *ezetиміб.*

1.3. Засоби, що підвищують виведення із організму жовчних кислот (секвестранти жовчних кислот): *холестирамін, холестипол.*

1.4. Антиоксиданти: *пробукол, вітамін E (токоферол), вітамін C (аскорбінова кислота), вітамін B₆ (піридоксин), β -каротин, мікродози селену.*

2. Засоби, що знижують у крові рівень тригліцеридів (ЛПДНЩ): похідні фібросевої кислоти (фібрати): *клофібрат, бецафібрат, гемфіброзил, фенофібрат, ципрофібрат.*

3. Засоби, що знижують у крові вміст холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ):

3.1. Препарати ніотинової кислоти: *ніотинова кислота, ендурацин.*

3.2. Ненасичені жирні кислоти: *риб'ячий жир, меристерол, ліпостабіл, есенціале.*

- 3.3. Антикоагулянти: *гепарин*.
4. Ангіопротектори прямої дії:
- 4.1. Ендотеліотропні засоби: *пармідин, етамзилат, кверцетин*.
- 4.2. Блокатори кальцієвих каналів: *верапаміл, ніфедипін*.
- 4.3. Антиоксиданти: *токоферол, аскорбінова кислота, рутин, цистеїн, метіонін, глутамінова кислота*.

1.6.1. ЗАСОБИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ У КРОВІ

1.6.1.1. Статини (інгібітори синтезу холестерину)

Були відкриті у середині 70-х років ХХ століття, коли Akira Endo виділив із культури *Penicillium citrinum* молекулу компактину, який інгібував синтез холестерину. Саме тому через 30 років після відкриття статинів американські вчені M. S. Brown та J. L. Goldstein, які отримали Нобелівську премію за дослідження регуляції метаболізму холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та відкриття рецепторів до ЛПНЩ, назвали A. Endo «відкривачем пеніциліну для холестерину», порівнюючи із A. Флемінгом, який подарував людству пеніцилін. Першим препаратом, який був дозволений для клінічного використання у 1987 р., був ловастатин. На думку міжнародних експертів Всесвітньої федерації серця (World Heart Federation), упровадження у клінічну практику статинів у 2010 р. визнане найбільш важливим досягненням медицини та охорони здоров'я за останні 10 років.

На сьогодні ця групу розцінюють як найбільш ефективну в лікуванні гіперліпідемій різних типів, зокрема найтяжчих форм.

Статини інгібують фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза). Це супроводжується гальмуванням синтезу холестерину в печінці на стадії утворення мевалонової кислоти (рис. 8). У результаті печінка втрачає близько 60 % холестерину, який необхідний для синтезу жовчних кислот. Дефіцит холестерину в печінці компенсується за рахунок підвищення використання холестерину та його ефірів із їжі та шляхом вивільнення його із тканин судин. Відкладання холестерину припиняється, й атеросклеротичні зміни судин зазнають зворотного розвитку. Виведення холестерину і його перенесення до печінки здійснюють ЛПВЩ, кількість яких зростає. У відповідь на зниження синтезу холестерину за принципом негативного зворотного зв'язку

відбувається збільшення утворення рецепторів до ЛПНЩ, які захоплюють ЛПНЩ, а також ЛППЩ і ЛПДНЩ із крові. Важливо, що статини не блокують синтез холестерину в корі надниркових залоз і статевих залозах, де він необхідний для продукування кортикостероїдів, чоловічих і жіночих статевих гормонів. Не страждає синтез холестерину і в ЦНС.

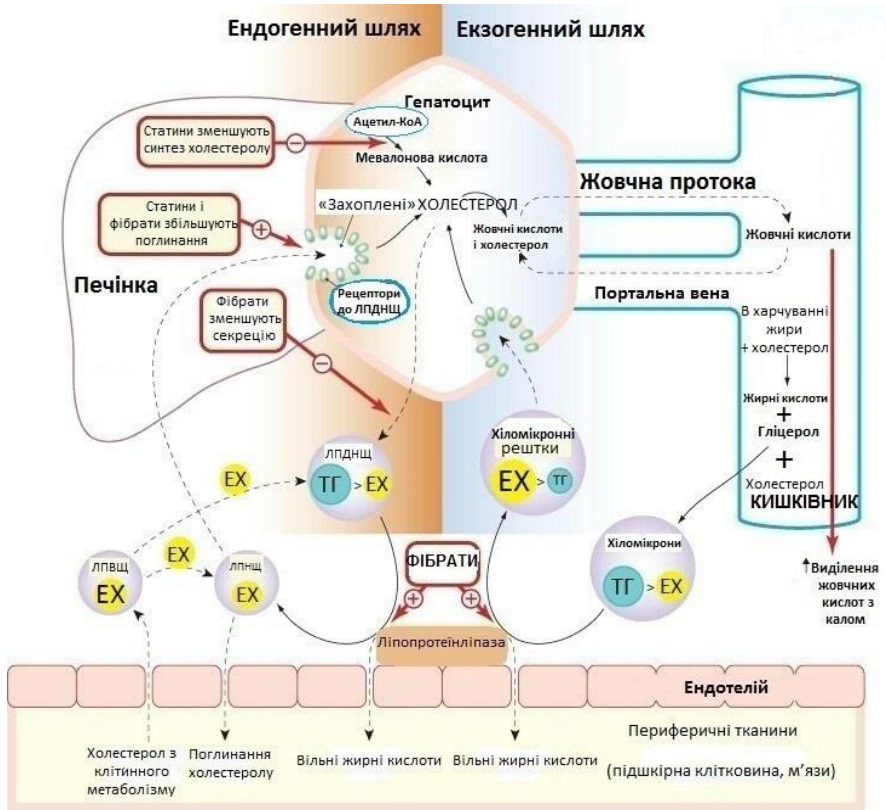


Рисунок 8 – Механізм дії гіполіпідемічних засобів (за Н. Rang et al., 2015):

EX – етерифікований холестерол;

ТГ – триацилгліцерол;

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності;

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності;

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

Статини відрізняються між собою за фармакокінетичними та фізико-хімічними властивостями. Ловастатин, симвастатин і правастатин – природні сполуки, що продукуються грибами виду *Aspergillus terreus*. Решта сполук – синтетичні.

Оскільки синтез холестерину відбувається переважно вночі, препарати приймають, як правило, ввечері під час їди (натщесерце всмоктування препаратів гірше).

Ловастатин та симвастатин є проліками, які, після всмоктування у шлунку, перетворюються у печінці на активні сполуки. Решта препаратів є самі по собі активними речовинами. Симвастатин та ловастатин є більш ліпофільними ніж, аторвастатин, розувастатин, правастатин та флувастатин. Ліпофільність пояснює різний ступінь проникнення через клітинні мембрани. У крові всі препарати на 95% зв'язуються із білками плазми. Максимальна концентрація накопичується через 1,5 години. Частково статини метаболізуються у печінці. Незмінні препарати та їх метаболіти виводяться із організму з жовчю та сечею. Період напіввиведення статинів не перевищує 2 год, за винятком аторвастатину та розувастатину, період напіввиведення яких становить 10–12 год та 20–24 год відповідно.

Препарати добре переносяться хворими. Лікувальний гіполіпідемічний ефект розвивається через 3 дні, досягає максимуму через 4–6 тижнів від початку приймання. Із побічних ефектів можуть спостерігатися погіршення функції печінки, що супроводжується підвищенням рівня трансаміназ у крові, міопатії (болі у м'язах), диспептичні розлади, шкірні висипання, фотосенсибілізація, анемія, тромбоцитопенія.

Показані статини для проведення тривалих курсів лікування, при яких перевага віддається призначенню мінімальних ефективних доз. Корекція дози проводиться через місяць при контролі рівня загального холестерину (нижче 3,6 ммоль/л). Статини використовують для лікування первинної (за неефективності дієти) та профілактики вторинної ішемічної хвороби серця. При вторинній ІХС лікування препаратами проводять довго, не менше двох років. Препарати призначають при II–IV типах гіперліпідемій, при атеросклерозі аорти, мозкових судин, судин нижніх кінцівок та ін. Статини високоєфективні при спадковій гетерозиготній формі гіперхолістеринемії і неспадковій (полігенній) формі гіперхолістеринемії. Хворим із гомозиготною сімейною

гіперхолістеринемією і повною відсутністю рецепторів до ЛПНЩ призначати статини недоцільно.

Симвастатин (*вазилін, зокор*) знижує рівні нормального та підвищеного загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та тригліцеридів, підвищує концентрацію ЛПВЩ. Ефект розвивається протягом двох тижнів від початку використання, досягає максимуму – впродовж 4–6 тижнів. Після припинення терапії рівень холестерину повертається до вихідних показників. Препарат добре всмоктується у кишечнику. Після першого проходження через печінку перетворюється на активні метаболіти. Близько 60 % симвастатину екскретується кишечником, решта виводиться нирками.

Правастатин (*ліпостат*) є активним селективним статином, що має гідрофільні властивості. Завдяки високій тканинній вибірковості інгібуючу дію чинить лише в тих тканинах, у яких синтез холестерину відбувається з максимальною швидкістю, зокрема у печінці та клубовій кишці. Має подвійний шлях елімінації: 60 % препарату виводиться нирками та 40 % – печінкою.

Аторвастатин (*лівостор, аторис, ліпримар*) є одним із найефективніших статинів. Гіпохолістеринемічний ефект розвивається протягом перших двох тижнів використання та наростає зі збільшенням дози. Знижує рівень загального холестерину на 30–46 %, ЛПНЩ – на 41–61 %, тригліцеридів – на 14–33 % та викликає підвищення рівня холестерину ЛПВЩ. Препарат має властивість зменшувати розмір атеросклеротичних бляшок та зумовлювати регрес атеросклерозу коронарних артерій. Після прийому всередину швидко та майже повністю (80 %) усмоктується у шлунку. Понад 98 % аторвастатину зв'язується із білками плазми крові. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Біотрансформується у печінці за участю цитохрому Р450 з утворенням активних метаболітів. Виводиться з жовчю та фекаліями. Період напіввиведення становить 14 год, проте інгібуюча активність на ГМГ-КоА-редуктазу зберігається протягом 20–30 год за рахунок наявності активних метаболітів.

Розувастатин (*розукард*) – синтетичний селективний конкурентний інгібітор ГМГ-КоА редуктази, є активною речовиною. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект становить 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, розвивається через 4 тижні і після цього постійно зберігається.

Дозозалежно знижує рівень ЛПНЩ на 46–55%. Метаболізується у печінці, проникає через плаценту. Період напіввиведення становить 19–20 год. Приблизно 72 % від абсорбованої дози препарату виводиться у незміненому вигляді із жовчю, решта – із сечею.

1.6.1.2. Інгібітори абсорбції холестерину із кишечника

Езетиміб пригнічує білок-транспортер холестерину в ентероцитах (так званий білок Наймана-Піка типу С1), що бере участь у внутрішньоклітинному транспорті холестерину. Як наслідок, препарат зменшує всмоктування холестерину в кишечнику, що призводить до зменшення його надходження до печінки та зниження його рівня у плазмі крові. Терапевтичний ефект розвивається через 2 тижні. Препарат не впливає на всмоктування у кишечнику тригліцеридів, жирних та жовчних кислот, жиророзчинних вітамінів.

Після прийому всередину накопичується в ентероцитах, де перетворюється у фармакологічно активний глюкоронід, який за активністю майже не відрізняється від езетимібу. Виводиться з калом та сечею.

Призначають усередину незалежно від прийому їжі та часу доби. Використовують для лікування первинної гіперхолестеринемії у вигляді монотерапії або одночасно зі статинами.

Побічний ефект: головний та абдомінальний біль, діарея, алергічні реакції.

1.6.1.3. Секвестранти жовчних кислот

Ця група препаратів представлена ентеросорбентами та аніонообмінними смолами (**холестирамін і холестипол**). Завдяки своїм численним четвертинним амонієвим радикалам вони зв'язують аніонні групи жовчних кислот, утворюючи недисоціюючі комплекси, що виводяться з калом. Препарати не розчинні у воді й не всмоктуються із кишечника. В печінці починається посилена утилізація атерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) із крові, зменшується їх продукція, підвищується абсорбція за допомогою антиатерогенних ЛПВЩ із тканин (зокрема із судинної стінки). Одночасно у печінці підвищується синтез холестерину, необхідного для утворення жовчних кислот.

Лікувальний ефект проявляється через 30–40 днів від початку приймання препаратів. Застосовують секвестранти здебільшого при гіперліпідемії II типу. При високій гіперхолестеринемії їх комбінують з іншими препаратами. Ефект розвивається через 1 місяць після лікування. Ці препарати можна призначати дітям із гіперліпідеміями, оскільки вони є більш безпечними.

Холестирамін приймають у вигляді порошку. Дозу підвищують поступово протягом місяця від 3 до 16–24 г на добу. Препарат має дуже неприємний смак і запах, через що багато хворих відмовляються від його приймання. Із побічних ефектів найбільш типові запори, нудота, блювання, діарея, панкреатит. Тривале застосування препарату може призвести до дефіциту жиророзчинних вітамінів А, Д, Е і К.

Холестипол краще переноситься хворими. Добова доза препарату на початку лікування становить 5–10 г, потім її поступово збільшують протягом 2–3 місяців до 30 г. Після досягнення ефекту дозу препарату зменшують до мінімальної. Дітям до 6 років препарат не призначають.

Секвестранти жирних кислот порушують усмоктування різних лікарських засобів та жиророзчинних вітамінів. Тому при одночасному призначенні всередину інших препаратів їх необхідно приймати за 1–2 год до або через 4 год після приймання секвестрантів.

Останніми роками стали широко використовувати неспецифічні сорбенти жовчних кислот і холестерину: рослинні волокна, пектини, целюлозу, слиз із насіння рослин, камеді, а також напівсинтетичні речовини – сульфатовані похідні хітозанів (виділяють із панцирів ракоподібних), поліманози, х'юарова смола (гуарем гуммі), препарати, подібні до активованого вугілля, активований лігнін. Ці засоби добре зв'язують жовчні кислоти, холестерин, мікробні токсини, мікроелементи. Застосовують їх по 20–50 г на день. Препарати добре переносяться хворими, але не мають достатнього самостійного значення для лікування гіперліпідемій.

1.6.1.4. Антиоксиданти

У патогенезі атеросклерозу важливу роль відіграють процеси перекисного окиснення. Ефіри холестерину і тригліцериди перш ніж відкластись у стінках судин, обов'язково зазнають окиснення під дією агресивних вільних кисневих радикалів. Процес окиснення активно

відбувається щодо тих ліпопротеїдів, які мають дефіцит фізіологічних антиоксидантів – вітамінів Е, А і бета-каротину. Процес окиснення гальмують також вітаміни С, В₆, мікродози селену, рослинні флавоноїди.

Препарати цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої дії та антиоксиданти непрямой дії.

До антиоксидантів прямої дії відносять *токоферол, поліфеноли, кислоту аскорбінову, «Аевіт», церулоплазмін, супероксиддисмутазу*. Вони пригнічують утворення вільних радикалів або поповнюють ендогенну антиоксидантну систему. Ангіопротекторна дія їх як гіполіпідемічних препаратів зумовлена впливом на перекисні, ліпідемічні та тромбогенні механізми атерогенезу. Внаслідок гальмування пероксидного окиснення ліпопротеїнів плазми крові, а також ліпідів і фосфоліпідів ендотелію артеріальної стінки препарати захищають судини від пошкодження. Крім того, прямі антиоксиданти знижують синтез і прискорюють катаболізм холестерину, пригнічують утворення тромбоксану А₂. Таким чином, препарати попереджують деструктивні зміни в судинах, інфільтрацію їх ліпідами, фіброз і кальциноз судин.

До непрямих антиоксидантів відносять *кислоту глутамінову, метіонін, цистеїн, предуктал, емоксипін, дибунол, натрію селеніт* та ін. Препарати сприяють підвищенню рівня глутатіону, який відновлює окисні форми тканинних антиоксидантів або активність пероксидаз, що інактивують пероксиди та гідропероксиди. Антисклеротичний ефект препаратів зумовлений участю у біосинтезі фосфоліпідів й окисненні жирних кислот у печінці. Лікування антиоксидантами рекомендується проводити протягом 2–3 місяців у зимово-весняний період, коли знижене надходження біоантиоксидантів з їжею.

Окреме місце у лікуванні атеросклерозу займає синтетичний антиоксидант *пробукол (лорелко)*. Препарат гальмує перекисне окиснення ліпідів і їх носіїв, зменшує захоплення ЛПНЩ клітинами інтими судин, сприяючи тим самим зниженню в них холестерину. Під дією пробуколу в плазмі крові зменшується вміст ЛПНЩ. Захоплення носіїв холестерину печінкою має нерцепторну природу, і тому пробукол активний при виражених генетичних порушеннях ліпідного обміну, коли статини неефективні. Пробукол добре переноситься хворими. Призначають його всередину по 0,5 г двічі на день під час їди. При II типі гіперліпопротеїнемії лікувальний ефект розвивається

через 1–3 місяці. Із побічних ефектів можуть бути нудота, втрата апетиту, болі у животі, пронос. Зрідка спостерігаються порушення ритму серця, зумовлені уповільненням проведення імпульсів у міокарді, діарея, вздуття живота, метеоризм, нудота, болі в животі. Препарат комбінують з іншими гіполіпідемічними засобами.

1.6.2. ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ РІВЕНЬ ТРИГЛІЦЕРИДІВ (ЛПДНЩ) У КРОВІ

1.6.2.1. Похідні фіброєвої кислоти

До похідних фіброєвої кислоти належать: *клофібрат, безафібрат, фенофібрат, гемфіброзил та ципрофібрат*.

Механізм дії препаратів пов'язаний з підвищенням активності ліпопротеїнліпази у капілярах (рис. 8). У результаті зростає катаболізм тригліцеридів і ЛПДНЩ. При цьому рівень тригліцеридів у крові знижується на 40–50%. Паралельно у крові зростає кількість антиатерогенних ЛПВЩ. Унаслідок розкладання у печінці ЛПДНЩ у гепатоцитах підвищується вміст холестерину і тригліцеридів, посилюється використання холестерину для синтезу жовчних кислот і виділення їх із жовчю. Цей ефект має негативний бік: підвищується ймовірність утворення жовчних каменів. Рівні тригліцеридів та холестерину ЛПДНЩ починають знижуватися через декілька днів та досягають максимального ефекту через кілька тижнів після початку приймання. Фібратам властивий протизапальний ефект: вони зменшують рівень С-реактивного білка.

Препарати майже повністю всмоктуються у шлунково-кишковому тракті. Міцно зв'язуються із альбумінами плазми. Максимальна концентрація фібратів у крові розвивається через 2–4 год після приймання. Метаболізуються у печінці. Виводяться переважно нирками.

Фібрати показані для лікування гіперліпідемій II та III типів, особливо у хворих з надлишковою вагою і цукровим діабетом; для лікування гіперліпідемій IV та V типів (частіше у людей середнього віку з високим ризиком розвитку панкреатиту); для зниження ризику розвитку ішемічної хвороби серця. При спадкових гіперліпідеміях фібрати малоефективні або неефективні.

Побічні ефекти: нудота, блювання, шкірний свербіж, міалгії, загострення жовчно-кам'яної хвороби, утворення каменів у жовчних шляхах.

Клофібрат упроваджений у практику більше 30 років тому. В організмі він швидко перетворюється в арахлорфеноксізомаєлану кислоту, яка і проявляє антиатеросклеротичну активність. Ефект проявляється через 2–5 днів від початку приймання і досягає максимуму через кілька тижнів або місяців. Із побічних ефектів можуть спостерігатися диспепсії, сонливість, шкірні висипання, лейкопенії, аритмії, зниження лібідо, судинні порушення, болі у м'язах, рабдоміоліз («розплавлення» м'язів), м'язова слабкість, гепатотоксичність, ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби, алопеція і канцерогенез (пухлини товстої кишки і шийки жовчного міхура).

Для зменшення побічних ефектів бути синтезовані нові похідні фіброевої кислоти: *безафібрат (II покоління), фенофібрат, гемфіброзил та цiproфібрат (III покоління)*.

Усі препарати мають таку саму або вищу антиатеросклеротичну активність, як клофібрат, проте більшу тривалість дії. Період напіввиведення фенофібрату становить 20 год, цiproфібрату – 48–120 год. Окрім гіполіпідемічної дії, фенофібрат знижує рівень сечової кислоти, безафібрат покращує толерантність до глюкози, цiproфібрат сприяє регресу шкірних ксантом.

Необхідно пам'ятати, що якщо упродовж 3 місяців рівень тригліцеридів не знизився, лікування фібратами необхідно припинити.

1.6.3. ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ (ЛПНЦ) І ТРИГЛІЦЕРИДІВ (ЛПДНЦ) У КРОВІ

1.6.3.1. Препарати нікотинової кислоти

Нікотинова кислота та її похідні ефективні при всіх типах гіперліпідемій (знижують у крові рівень ЛПДНЦ, ЛПНЦ, ЛППЦ). Загальний вміст тригліцеридів у крові зменшується на 20–30 %. Багато хто з клініцистів вважає поєднання нікотинової кислоти з дієтою одним із найоптимальніших засобів початкової монотерапії атеросклерозу. Це – найдешевший гіполіпідемічний засіб, який добре поєднується з іншими препаратами. Нікотинова кислота блокує ліполіз у жировій тканині, зменшує синтез у печінці ЛПДНЦ, ЛПНЦ, тригліцеридів, холестерину, підвищує активність ліпопротеїнази.

За тривалого застосування зростає кількість ЛПВЩ, посилюється захоплення холестерину із тканин і перенесення його у печінку для утворення жовчних кислот. Нікотинова кислота помірно гальмує агрегацію тромбоцитів і активує фібриноліз.

Нікотинову кислоту застосовують для лікування гіперліпідемій II–V типів. Застосовують препарат у дозах, які приблизно у 100 разів вищі від доз як для вітамінного засобу. Як правило, нікотинову кислоту призначають по 0,1 г 2–3 рази на день. Через 3 місяці лікування за недостатньо вираженого ефекту дозу збільшують до 2,0 г на добу. Лікування може тривати 2 місяці, потім роблять перерву на 1,5–2 місяці. Для профілактичного лікування можна призначити препарат по 0,5 г на добу.

Терапія нікотиною кислотою може стати причиною гіперемії шкіри, свербіжу, відчуття жару, висипань. Ці ефекти зумовлені вивільненням із стінок дрібних судин простагландинів, їх можна зменшити за рахунок приймання невеликих доз аспірину (0,125–0,25 г). Також можливі такі побічні реакції, як диспепсія, виразки шлунка, дисфункція печінки, гіперглікемія та ін.

Створений препарат нікотинової кислоти подовженої дії *ендурацин*, який використовуються для лікування гіперліпідемій.

1.6.3.2. Ненасичені жирні кислоти

Застосування ненасичених жирних кислот базується на спостереженні за народами Крайньої Півночі, які традиційно вживають жири із морських риб і тварин. У цих народів ніколи не спостерігаються атеросклероз, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда. До ненасичених жирних кислот належать олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова. Вони легко включаються в обмін речовин не лише як енергетичний матеріал, а й для синтезу фосфоліпідних мембран і простагландинів. Препарати ненасичених жирних кислот (риб'ячий жир, максена та ін.) додають до раціону як харчові добавки у хворих на атеросклероз і для його профілактики. На фоні приймання ненасичених жирних кислот вміст холестерину і тригліцеридів у організмі змінюється мало, тому для монотерапії атеросклерозу їх не застосовують.

Риб'ячий жир без добавок вітамінів А і D додають до дієт при атеросклерозі. На його основі створений препарат *максена*, який застосовують для лікування гіперліпідемій II і V типів. Препарат протипоказаний при гіперліпідемії IV типу.

Меристерол – препарат рослинного походження з високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Меристерол знижує рівень атерогенних ліпопротеїдів у плазмі, зменшує агрегацію тромбоцитів, зміцнює стінку капілярів, помірно збільшує виведення холестерину з жовчю і гальмує його всмоктування у кишечнику. Застосовують препарат під час їди у капсулах або гранулах для лікування всіх форм гіперліпідемій.

Ліностабіл у капсулах містить комплекс ненасичених жирних кислот і похідну теофіліну, а в ампулах – ті самі компоненти з додаванням вітамінів РР і В₆ та інших добавок. Показаний для лікування атеросклерозу, при порушеннях коронарного, мозкового і периферичного кровообігів. Призначають усередину по 1–2 капсули тричі на день. У гострих випадках вводять внутрішньовенно повільно по 10–20 мл. Препарат добре переноситься хворими.

Есенціале – комплексний препарат, до складу якого входять есенціальні (необхідні) фосфоліпіди – дигліцеринові ефіри холінфосфорної кислоти і ненасичені жирні кислоти разом із вітамінами: піридоксином, ціанокобаламіном, нікотинамідом, пантотеновою кислотою, рибофлавіном, токоферолом. Препарат активує катаболізм холестерину шляхом утворення його ефірів з ненасиченими жирними кислотами, підвищує стійкість білково-ліпідних комплексів, підвищує холестерин-акцепторні та холестерин-транспортні властивості крові та функції печінки. Застосовують есенціале як антиатеросклеротичний засіб при ішемічній хворобі серця, при захворюваннях печінки (гепатитах, дистрофії та цирозі печінки, токсичних ушкодженнях печінки, пов'язаних з цукровим діабетом, алкоголізмом та ін.).

Препарати цієї групи приймають лише в комбінації з іншими антисклеротичними засобами. Самостійно зменшити атеросклеротичні зміни в судинах вони не можуть.

1.6.3.3. Антикоагулянти

Гепарин має помірну здатність знижувати вміст холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Це зумовлено переважно тим, що гепарин активує ліпопротеїніпазу, що супроводжується зниженням вмісту атерогенних ліпопротеїдів. Крім того, гепарин підвищує негативний заряд ендотеліальних клітин стінки судин, що сприяє зниженню адсорбції ліпопротеїдів та їх взаємодії з мукополісахаридами внутрішньої стінки судин.

1.6.4. АНГІОПРОТЕКТОРИ

У комплексному лікуванні атеросклерозу використовують ендотеліотропні засоби (ангіопротектори), які знижують проникність ендотелію судин. Одним із таких препаратів є *пармідин*. Препарат виявляє антибрадикінінову дію, гальмує набряк і зменшує проникність судинної стінки. Пармідин покращує мікроциркуляцію у судинній стінці, зменшує агрегацію тромбоцитів, сприяє відновленню еластичних і м'язових волокон у місцях відкладання холестерину, пригнічує згортання крові. Призначають пармідин всередину протягом кількох місяців. Переноситься препарат добре. Іноді можуть спостерігатися нудота й алергічні реакції.

Ефективність антиатеросклеротичної терапії збільшується на фоні усунення факторів ризику (паління, зловживання алкоголем, гіподинамія) і в поєднанні зі спеціальною дієтою.

Етамзилат (дицинон) має антигіалуронідазну активність, завдяки чому пригнічує розщеплення мукополісахаридів судинної стінки. Препарат підвищує стійкість капілярів і сприяє нормалізації їх проникності при патологічних станах. Крім того, етамзилат знижує кровоточивість і проникність капілярної стінки, підвищує кількість фізіологічно активних тромбоцитів.

Кверцетин – препарат вітаміну Р. Препарат знижує проникність і ламкість дрібних судин. Разом з аскорбіновою кислотою кверцетин бере участь в окисно-відновних процесах, гальмує дію гіалуронідази.

1.7. ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ

До цієї групи лікарських засобів належать такі препарати:

1. Засоби, що пригнічують агрегацію тромбоцитів, – антиагреганти.
2. Засоби, що зменшують зсідання крові, – антикоагулянти.
3. Фібринолітичні засоби.

1.7.1. ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ (АНТИАГРЕГАНТИ)

Основними ускладненням хронічних серцево-судинних захворювань, що призводять до інвалідизації або смерті дорослого населення, є тромботичні, зокрема інфаркт міокарда та інсульт. Ключову роль у патогенезі тромбозу відіграють тромбоцити та тромбоцитарні гуморальні фактори. Розрив бляшки з порушенням цілісності ендотелію, що покриває її, та експонування таких ендотеліальних структур, як колаген, фактор Вілебранда, є пусковим механізмом формування тромбоцитарного тромбу та його першого етапу – адгезії тромбоцитів. Наступним етапом є їх агрегація. Агрегація тромбоцитів значною мірою залежить від співвідношення тромбоксану і простацикліну. Обидві сполуки утворюються із арахідонової кислоти. Тромбоксан A_2 спричиняє вазоконстрикцію і підвищує агрегацію тромбоцитів. Цим процесам сприяють колаген судинної стінки, тромбін, АДФ, серотонін, простагландин E_2 , катехоламіни. Простациклін (простагландин I_2) виконує протилежну роль: він попереджує агрегацію тромбоцитів і спричиняє вазодилатацію. У великих концентраціях простациклін також пригнічує адгезію (прилипання) тромбоцитів до стінки судин. Синтезується простациклін в ендотелії судин. Крім простацикліну, агрегацію пригнічують простагландини E_1 і D , окис азоту (NO), гепарин, АМФ, аденозин, антагоністи серотоніну.

Процес формування білого тромбу типовий для артерій з відносно високим артеріальним тиском, у той час як для вен типовим є утворення червоних тромбів. У клінічній практиці важливе значення надається засобам, що пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Застосування антиагрегантів ефективно у плані профілактики тромбозу, оскільки на певній стадії досить швидко зворотна агрегація

тромбоцитів переходить у незворотну з утворенням міцних зв'язків між тромбоцитами.

Класифікація антиагрегантів за механізмом дії

I. Засоби, що пригнічують активність тромбоксанової системи:

1.1. Препарати, що знижують синтез тромбоксану:

а) інгібітори циклооксигенази – *ацетилсаліцилова кислота (аспірин)*;

б) інгібітори тромбоксансинтетази – *дазоксибен*.

1.2. Блокатори тромбоксанових рецепторів – *дальтробан, іфетробан, сулотробан*.

1.3. Засоби змішаної дії – *ридогрел*.

II. Засоби, що підвищують активність системи простагліцинів:

2.1. Препарати, що стимулюють простагліцинові рецептори, – *епопростенол*.

III. Засоби, що пригнічують зв'язування фібриногену з глікопротеїновими рецепторами тромбоцитів (GP IIb/IIIa):

3.1. Блокатори АДФ P₂Y₁₂-рецепторів тромбоцитів (інгібітори АДФ-рецепторів тромбоцитів): *тіснопіридиини – тиклопідин (тиклід), клопідогрель (плавікс), прасугрель, тикагрелор*.

3.2. Антагоністи глікопротеїнових рецепторів GP IIb/IIIa-тромбоцитів: *абциксимаб (РеоПро), ептифібатид (інтегралін), тирофібан (агратат)*.

IV. Засоби різної дії: *диніридамол, пентоксифілін, антуран*.

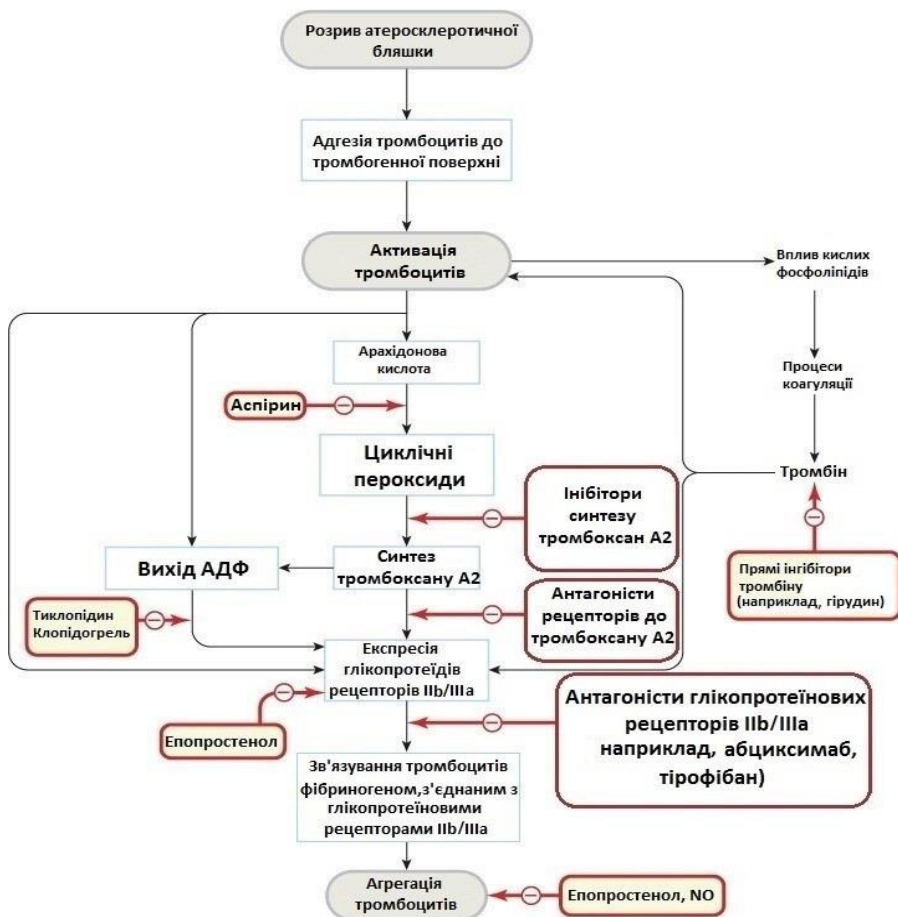


Рисунок 9 – Механізм дії антиагрегантів
(за Н. Rang et al., 2015)

1.7.1.1. ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ АКТИВНІСТЬ ТРОМБОКСАНОВОЇ СИСТЕМИ:

1.7.1.1.1. Інгібітори циклооксигенази

Ефекти *ацетилсаліцилової кислоти* мають дозозалежний характер: у міру зростання концентрації препарату в плазмі крові

виявляються спочатку антиагрегантний, а потім – жарознижувальний, анагетичний і протизапальний ефекти.

Антиагрегантний ефект зумовлений пригніченням циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) у тканинах та тромбоцитах, і, як наслідок, порушенням синтезу циклічних ендопероксидів і їх метаболітів – тромбоксану A_2 і простацикліну (рис. 9). Однак ЦОГ-1 тромбоцитів більш чутлива до дії аспірину, ніж аналогічний фермент судинної стінки. Тому синтез тромбоксану A_2 пригнічується більшою мірою, ніж синтез простацикліну. Така вибірковість дії чітко виявляється при використанні препарату в малих дозах (0,075–0,150 г). Антиагрегантний ефект зберігається впродовж кількох діб, оскільки аспірин незворотно блокує циклооксигеназу тромбоцитів, і її активність відновлюється лише в процесі утворення нових тромбоцитів (тривалість життя тромбоцитів – 7–10 днів). Циклооксигеназа судинної стінки відновлює свою активність через кілька годин. У зв'язку з цим рівень простацикліну значно перевищує рівень тромбоксану.

Препарат швидко й повністю всмоктується у шлунку та верхніх відділах тонкого кишечника. При вживанні всередину максимальна концентрація у плазмі крові розвивається через 10–20 хв. Метаболізується у печінці, виводиться нирками.

Призначають перорально після їжі, для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, у складі комплексної терапії інфаркту міокарда, гіпертонічної хвороби, ІХС, тромбофлебітів, порушеннях мозкового кровообігу.

Побічні ефекти: ульцерогенна дія, нудота, блювання, шлунково-кишкові кровотечі, алергічні реакції, метаболічний ацидоз. У разі тривалого застосування можливий розвиток саліцилізму, що проявляється головним болем, запамороченням, погіршенням слуху та зору, сплутаною свідомістю, нудотою, блюванням та діареєю.

1.7.1.1.2. Інгібітори тромбоксансинтетази

Дазоксібен вибірково блокує тромбоксансинтетазу, порушуючи синтез тромбоксану (рис. 9). Недоліком препарату є те, що він сприяє накопиченню циклічних ендопероксидів, які утворюються із арахідонової кислоти, та стимулюють тромбоксанові рецептори. Тому препарат застосовують у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

1.7.1.1.3. Блокатори тромбоксанових рецепторів

Стимуляція рецепторів тромбоксану $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ (TP) призводить до активації фосфоліпази С із подальшим підвищенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Вибірково блокуючи ці рецептори, препарати, попереджають агрегацію тромбоцитів (рис. 9). На сьогодні *далтробан*, *іфетробан* та *сулотробан* знаходяться на стадії клінічного випробування.

Більш ефективним антиагрегантом за попередні засоби виявився *ридогрел*. Він має комбінований механізм дії, що полягає в одночасному інгібуванні тромбоксансинтетази та блокуванні рецепторів тромбоксану $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ (TP).

1.7.1.2. ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ПРОСТАЦИКЛІНІВ

Простациклін (епопростенол) розширює судини і пригнічує агрегацію тромбоцитів (рис. 9). Оскільки препарат нестійкий, то його вводять внутрішньоартеріально при судинних захворюваннях нижніх кінцівок. Епопростенол поліпшує кровопостачання м'язів, зменшує ішемічні болі й сприяє загоєнню виразок на кінцівках. Препарат також застосовують під час проведення гемодіалізу і гемосорбції для зменшення прилипання тромбоцитів до діалізної мембрани і в апаратах екстракорпорального кровообігу.

1.7.1.3. ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ФІБРИНОГЕНУ З ГЛІКОПРОТЕЇНОВИМИ РЕЦЕПТОРАМИ ТРОМБОЦИТІВ (GP IIb/IIIa)

1.7.1.3.1. Блокатори АДФ P_2Y_{12} -рецепторів тромбоцитів (інгібітори АДФ-рецепторів тромбоцитів)

Тієнопіридини блокують пуринові рецептори тромбоцитів (P_2Y_{12}) і перешкоджають їх активації під дією АДФ (рис. 9). Це робить неможливими активацію глікопротеїнових рецепторів GP IIb/IIIa і взаємодію тромбоцитів із фібриногеном. Окрім того, попереджуючи ці сигнали, тієнопіридини гальмують і експресію адгезивних молекул на поверхні тромбоцитів.

Антиагрегантний ефект *тиклопідину* вищий, ніж в аспіріну. Призначають препарат усередину під час їди двічі на добу. Ефект розвивається поступово і досягає максимуму через 3–5 днів.

Використовують тиклопідин у разі непереносимості ацетилсаліцилової кислоти при нестійкій стенокардії для профілактики інфаркту міокарда, для попередження ускладнень після операцій на серці й судинах. Як побічні ефекти можуть бути діарея, шкірні алергічні реакції, підвищення рівня атерогенних ліпопротеїнів, лейкопенія, тромбоцитопенія та агранулоцитоз.

Клопідогрель (плавікс, лопірел) виявляє дозозалежний антиагрегаційний ефект. Під час прийому середньотерапевтичної дози (75 мг) агрегація тромбоцитів розвивається через 2 год і досягає максимуму на 4–7-му добу. У той час як при використанні ударної дози (300 мг) ефект настає через 24–48 год. Препарат незворотно інгібує АДФ-рецептори тромбоцитів, тому повне відновлення їх функції настає через 7 днів після припинення терапії.

Клопідогрель належить до проліків. Після прийому всередину добре всмоктується у ШКТ. Близько 15 % від прийнятої дози препарату біотрансформується у печінці за участі ізоферментів цитохрому P450 з утворенням активного тіолового метаболіту. Виводиться із сечею та калом. Період напіввиведення становить 8 год.

Призначають його всередину 1 раз на день. Використовують для профілактики тромбозів у хворих після інфаркту міокарда, операцій на серці та судинах, разом із аспірином для лікування гострого коронарного синдрому. Порівняно з попереднім препаратом він має менше побічних ефектів, не чинить токсичної дії на кістковий мозок.

Прасугрель належить до антиагрегантів похідних тієнопіридинів. Продукує більш швидке та стійке гальмування тромбоцитів порівняно із клопідогрелем. Є проліками. Після біотрансформації у печінці перетворюється на активні метаболіти, що незворотно інгібують P2Y₁₂-рецептори тромбоцитів. Призначають усередину за тими самими показаннями, що й клопідогрель. Може викликати кровотечі.

Тикагрелор належить до нового хімічного класу речовин, циклопентилтріазолопіримідинів. Він є пероральним зворотним інгібітором рецепторів P₂Y₁₂ тромбоцитів, який не потребує попередньої біотрансформації у печінці. Тому дія розпочинається через 30 хв і триває 3–4 дні.

Побічні ефекти: кровотечі, задишка, синоатріальна блокада, підвищення вмісту сечової кислоти та креатиніну плазми крові.

1.7.1.3.2. Атагоністи глікопротеїнових рецепторів GP IIb/IIIa-тромбоцитів

До цієї групи належать засоби різної будови, що блокують глікопротеїнові рецептори GPIIb/IIIa мембран тромбоцитів, унаслідок чого попереджають взаємодію з ними фібриногену, фактора Вілебранда і, таким чином, утворення тромбу (рис. 9).

Абциксимаб (РеоПро) – є Fab-фрагментом моноклональних антитіл, що незворотно блокує глікопротеїнові рецептори GPIIb/IIIa-тромбоцитів. Також препарат виявляє антикоагуляційну активність. Уводять абциксимаб внутрішньовенно при інфаркті міокарда, стенокардії, хірургічних втручаннях на коронарних судинах. Ефект розвивається через 2 год і триває близько доби. Повне відновлення агрегації тромбоцитів настає через 48 год. Як побічний ефект найчастіше спостерігається кривоточивість. Аналогічний механізм дії мають препарати ептифібатид і тирофібан.

Ептифібатид (інтегрин) є синтетичним циклічним пептидом короткої дії. Антиагрегаційний ефект настає відразу після введення. Зв'язування із глікопротеїновими IIb/IIIa-рецепторами є зворотним. Через чотири години після припинення інфузії функція тромбоцитів відновлюється більш ніж на 50 % порівняно з вихідним рівнем. Призначають препарат внутрішньовенно для лікування гострого коронарного синдрому (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда), під час проведення черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА), включаючи інтракоронарне стентування. Серед побічних ефектів частіше за все викликає кривотечі.

Тирофібан є похідним тирозину. Ефект розвивається через 5 хв. Функція тромбоцитів відновлюється через 4–8 год. після припинення інфузії. Використовується за тими самими показаннями, що й решта препаратів цієї групи.

1.7.1.4. ЗАСОБИ РІЗНОЇ ДІЇ

Дипіридабол (курантил) – коронаролітик з антиагрегантною активністю. Препарат пригнічує фосфодіестеразу тромбоцитів і, таким чином, значно збільшує внутрішньоклітинний вміст цАМФ, що супроводжується зменшенням вивільнення із тромбоцитів тромбоксану А₂, серотоніну і АДФ. Крім того, дипіридабол блокує аденозиндезаміназу і сприяє накопиченню аденозину в тромбоцитах та еритроцитах. Аденозин гальмує агрегацію тромбоцитів і розширює

судини. Як побічні ефекти при застосуванні дипіридамолу спостерігаються головний біль, диспептичні явища, зниження артеріального тиску, «синдром обкрадання», алергічні реакції.

Пентоксифілін (трентал, дартелін) – похідний від ксантину. Препарат блокує фосфодіестеразу і сприяє накопиченню в тромбоцитах цАМФ, що супроводжується зменшенням агрегації тромбоцитів. Крім того, трентал блокує аденозинові (пуринові) рецептори. Під впливом препарату збільшується синтез простагліцину і зменшується утворення тромбоксану А₂. Препарат активує процеси гліколізу в еритроцитах, унаслідок чого збільшується рівень дифосфогліцерату й АТФ. Еластичність еритроцитів при цьому зростає, що створює сприятливі умови для їх проходження через капіляри. Пентоксифілін підвищує викид активатора фібринолізу, зменшує рівень фібриногену в крові, зменшує загальну в'язкість крові. Препарат виявляє помірну судинорозширювальну дію. Реологічні властивості крові від дії тренталу в цілому поліпшуються. Дія препарату розвивається через 2–3 години після введення. Виражений терапевтичний ефект спостерігається через 2–4 тижні від початку лікування. Показаний пентоксифілін при хворобі Рейно, діабетичній ангіопатії, порушеннях мозкового і коронарного кровообігу, під час шоку. Як побічні ефекти можуть спостерігатися зниження апетиту, пронос, нудота, запаморочення, почервоніння обличчя, зниження артеріального тиску.

Антуран є протиподагричним препаратом. Препарат пригнічує адгезію тромбоцитів і проявляє антиагрегантну активність. Ефективність препарату невисока.

1.7.2. ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ ЗСІДАННЯ КРОВІ (АНТИКОАГУЛЯНТИ)

Гемокоагуляція – це упорядкована система ферментативних реакцій, у якій беруть участь численні фактори зсідання. Кінцевим результатом цих реакцій є утворення із тромбопластину тромбіну, під дією якого у місці пошкодження судини фібриноген перетворюється у нерозчинні нитки фібрину. На цих нитках фіксуються формені елементи крові й утворюється тромб.

Залежно від механізму та умов дії розрізняють дві групи антикоагулянтів:

– антикоагулянти прямої дії (засоби, що інактивують той чи інший фактор зсідання безпосередньо у крові): *гепарин, надропарин (фраксипарин), еноксапарин (клексан), беміпарин, далтепарин (фрагмін), лепірудин, гірудин, натрію цитрат*;

– антикоагулянти непрямої дії (засоби, що пригнічують у печінці синтез факторів зсідання крові – протромбіну та ін.): *неодикумарин, синкумар, варфарин, фенілін*.

1.7.2.1. Антикоагулянти прямої дії

Гепарин – природний антикоагулянт, який синтезується тучними клітинами організму (у сполучній тканині) і базофільними лейкоцитами. Особливо велика кількість гепарину міститься у печінці та легенях. Гепарин – це кислий мукополісахарид із молекулярною масою 15000–20000 дальтонів, молекула гепарину містить залишки сірчаної кислоти, завдяки яким має виражену кислотність і у розчині несе на собі виражений негативний заряд. Одержують гепарин із легенів і печінки великої рогатої худоби і свиней. Щоб одержати 1 кг гепарину, необхідно переробити 10 т легенів великої рогатої худоби. Для визначення активності гепарину проводять біологічну стандартизацію: 1 мг препарату повинен містити 130 ОД.

Негативно заряджені ділянки гепарину взаємодіють із позитивно зарядженими аміногрупами молекули антитромбіну III, активуючи його (рис. 10). Активований антитромбін III взаємодіє з активними центрами серинових протеаз (IIa-, IXa-, Xa-, XIa-, XIIa-, XIIIa-фактори), пригнічує їх активність, порушує перехід протромбіну в тромбін й інактивує тромбін (IIa).

Крім того, гепарин підвищує активність фібринолітичної системи за рахунок утворення комплексу з антиплазміном. Нарешті, гепарин фіксується на поверхні ендотеліальних клітин і клітин крові, створюючи на їх мембранах концентрацію, в 100 разів більшу, ніж у плазмі крові, й негативно заряджаючи поверхню ендотелію і тромбоцитів, тим самим запобігаючи їх адгезії й агрегації та вивільненню факторів агрегації. Таким чином, гепарин є не лише потужним антикоагулянтом, а й одночасно виявляє фібринолітичні та антиагрегантні властивості. Гепарин активний як *in vivo*, так і *in vitro*.

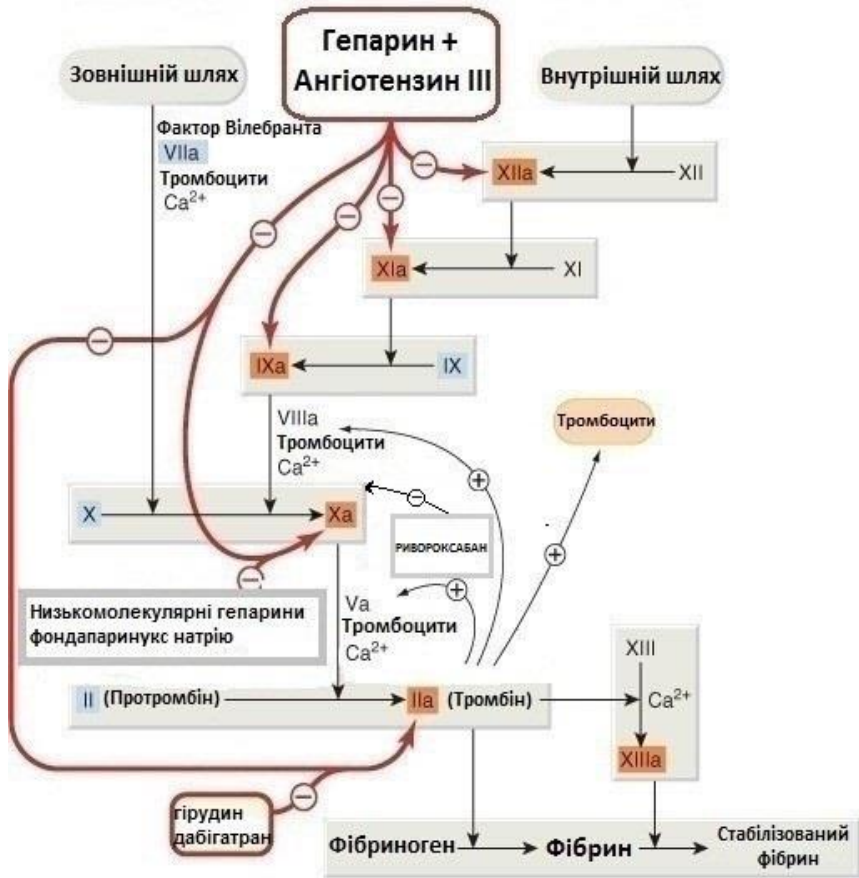


Рисунок 10 – Механізм дії антикоагулянтів
(за Н. Rang et al., 2015)

Серед інших ефектів гепарину потрібно відзначити протиалергічний. Гепарин порушує кооперацію Т- і В-лімфоцитів, утворення імуноглобулінів, зв'язує гістамін і активує гістаміназу. Гепарин підвищує легеневу вентиляцію, коронарний кровотік, пригнічує систему комплементу і надмірний синтез альдостерону, активує ліпопротеїназу, зменшуючи рівень холестерину і β -ліпопротеїдів крові.

Вводять гепарин внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інгаляційно, ендолкомбально і за допомогою електрофорезу, зовнішньо у вигляді мазей та гелю. При введенні у вену антикоагулювальний ефект розвивається відразу і триває 4–6 годин. При внутрішньом'язовому введенні ефект розвивається через 15–30 хвилин і триває 6–8 годин. При введенні підшкірно антикоагулянтна дія починається через 40–60 хвилин і триває до 12 годин. Максимальний ефект при інгаляційному введенні розвивається через 18–20 годин, триває до 2 тижнів. Середня терапевтична доза гепарину при внутрішньовенному введенні у невідкладних випадках (гострий період інфаркту міокарда) становить 15–20 тисяч ОД, у критичних ситуаціях (тромбоемболія легеневої артерії) досягає 40–60 тисяч ОД, після чого переходять на внутрішньом'язове і підшкірне введення по 5–10 тисяч ОД кожні 4 години.

Відмінюють гепарин, поступово зменшуючи дозу. Це попереджує реакцію «віддачі» у вигляді гіперкоагуляції після відміни препарату. Випускаються препарати гепарину у вигляді мазей та гелю (препарат «Ліотон»).

Показання до застосування гепарину:

- тромбоз коронарних судин при інфаркті міокарда;
- тромбоемболія легеневих і мозкових судин;
- тромбофлебіти;
- профілактика тромбоемболій під час операцій та у післяопераційному періоді у хворих з емболіями в анамнезі;
- великі за обсягом ортопедичні операції та операції на серці й судинах;
- попередження зсідання крові в апаратах штучного кровообігу;
- тромбофлебіти поверхневих вен нижніх кінцівок (частіше у вигляді мазі);
- захворювання з підвищеним ризиком тромбоутворення (миготлива аритмія, ендартеріїти, гострі нефрити);
- лікування ревматизму і бронхіальної астми.

Високомолекулярний гепарин не проходить через плаценту і не виділяється з молоком матері. Тому в разі необхідності призначення вагітним та матерям, які годують, він є препаратом вибору.

Ускладнення терапії гепарином

1. Основне ускладнення при застосуванні гепарину – кровотечі, зумовлені передозуванням або підвищеною чутливістю до гепарину. Для усунення надмірного ефекту гепарину використовують його антагоніст – протаміну сульфат, який вводять внутрішньовенно повільно, враховуючи, що 1 мг протаміну сульфату здатний нейтралізувати 85–100 ОД гепарину. Дія антидоту починається відразу і триває 2 години.

2. Тромбоцитопенії можуть бути двох типів. На 2–4-й день від початку лікування може з'явитися помірна тромбоцитопенія, яка не є небезпечною і зникає у процесі подальшого лікування. Але якщо тромбоцитопенія розвивається на 6–12-й день, то вона становить велику небезпеку для життя хворого. Механізм її розвитку пов'язаний з утворенням антитіл (імуноглобулінів G і M), які спричиняють агрегацію тромбоцитів. Розвивається гепариніндукований тромбоз (синдром білого згустка), який може стати причиною емболій.

3. Диспептичні розлади.

4. Алергічні реакції.

5. Остеопороз і кальцифікація м'яких тканин. Це ускладнення розвивається при тривалому застосуванні гепарину і зумовлене тим, що кальцій зв'язується гепарином і жирними кислотами, які утворюються внаслідок підвищення активності ліпопротеїнової ліпази і паратгормону.

6. Алопеція (локальне випадіння волосся), побіління волосся.

7. Ретромбози при раптовій відміні гепарину. Доцільно відмінити гепарин під прикриттям антикоагулянтами непрямой дії, поступово зменшуючи дозу гепарину і збільшуючи проміжки між його введеннями.

Останнім часом створена нова група антикоагулянтів – гепарини другого покоління. Це препарати низькомолекулярного і фракціонованого гепарину із середньою молекулярною масою 2500–8000 дальтонів: **надропарин (фраксипарин)**, **еноксапарин (клексан)**, **беміпарин (цибор)**, **далтепарин (фрагмін)**. Їх виробляють методом ферментативної деполімеризації високомолекулярного гепарину за допомогою бактеріальної гепаринази. Ці препарати відрізняються від гепарину не лише меншою молекулярною масою, а й фармакокінетичними та фармакодинамічними ефектами. Низькомолекулярні гепарини не змінюють час зсідання крові (не зв'язують Па-фактор – протромбін).

Механізм їх дії пов'язаний з тим, що препарати посилюють пригнічувальну дію антитромбіну III на фактор зсідання крові Ха, який необхідний для перетворення протромбіну в тромбін. Їх терапевтичний ефект більш виражений, ніж у високомолекулярного гепарину. Це зумовлено тим, що основний вплив низькомолекулярних гепаринів спрямований на обмеження агрегації та адгезії тромбоцитів. Біодоступність низькомолекулярних форм гепарину втричі вища. Ці форми гепарину перебувають в організмі довше, тому при підшкірному введенні їх призначають 1–2 рази на добу. При призначенні низькомолекулярних гепаринів рідко виникають кровотечі, тромбоцитопенія (на них майже не виробляються антитіла).

Антагоністом низькомолекулярних гепаринів також є протаміну сульфат.

Сьогодні синтезований селективний інгібітор фактора Ха – **фондапаринукс натрію (арикстра)**. Механізм його дії полягає в тому, що він зворотно зв'язується з антитромбіном, що викликає антитромбін-опосередковане пригнічення фактора Ха і, таким чином, попереджує утворення тромбу (рис. 10).

У разі підшкірного введення біодоступність становить 100 %, період напіввиведення – 17 год, тому призначають 1 раз на добу. Виводиться переважно нирками. Використовують за тими показаннями, що й гепарин. Препарат не чутливий до інактивації тромбоцитарними гепарин-нейтралізуючими білками, тому майже не викликає тромбоцитопенії. Терапія фондапаринуксом не потребує моніторингу показників антикоагулянтної активності та кількості тромбоцитів.

Ривароксабан (ксарелто) – новий високоселективний прямий інгібітор фактору Ха, який має достатню високу біодоступність при пероральному застосуванні. Внаслідок блокування активності фактору Ха пригнічуються внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, що призводить до гальмування формування тромбіну та тромбу (рис. 10). Антикоагуляційний ефект залежить від дози. Препарат не має безпосереднього впливу на активність тромбіну та тромбоцити.

Препарат при пероральному застосуванні майже повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить 80–100% незалежно від прийому їжі. Близько 92-95% засобу зв'язується із альбумінами плазми крові. Майже 2/3 прийнятої дози метаболізується з наступним виведенням метаболітів нирками, а

іншої половини – з калом. Решта 1/3 прийнятої дози виводиться безпосередньо нирками у вигляді незміненої діючої речовини.

Призначають у вигляді таблеток 1 раз на добу усередину незалежно від прийому їжі для профілактики тромбоемболій після ортопедичних операцій, інсультів, хворим на фібриляцію передсердь. Побічні ефекти – кровотеча (явна та прихована), постгеморагічна анемія, гіпотензія.

Секрет медичних п'явок містить гірудин, який також є антикоагулянтном прямої дії. Це поліпептид із 65 залишків амінокислот, який інактивує тромбін. Створений рекомбінантний аналог гірудину – *ленірудин*, який застосовують у медицині. Препарат вводять внутрішньовенно. Тривалість дії у препарату коротка, період напіввиведення 1,3 години. Механізм дії пов'язаний зі здатністю гірудину інактивувати тромбін. Препарат може спричиняти кровотечу. Антитотів гірудину не існує.

Останніми роками синтезовані прямі інгібітори тромбіну: *бівалірудин, мелагатран, ксимелагатран та дабігатран*.

Більш широкого використання набув *бівалірудин*, який є похідним гірудину. Він належить до прямих селективних інгібіторів тромбіну (фактора Іа), оскільки безпосередньо зворотно зв'язується із ним, що блокує подальше перетворення фібриногену у фібрин (рис. 10). Препарат інгібує тромбін плазми та тромбін, зв'язаний із фібрином. Уводять внутрішньовенно болюсно або у вигляді інфузії. Використовується для профілактики тромбозів у хворих із інфарктом міокарда, після операцій на серці. Серед побічних ефектів може викликати кровотечі.

Мелагатран і ксимелагатран (належить до проліків, перетворюється у мелагатран) – це синтетичні сполуки із низькою молекулярною масою. За механізмом дії подібні до бівалірудину. Тривалість їх дії становить 3–5 год. Мають значну терапевтичну широту. Легко дозуються. Терапія ними не потребує контролю згортання крові. Мелагатран вводять підшкірно, ксимелагатран призначають усередину двічі на добу. Застосовуються для лікування венозних та артеріальних тромбів. Побічні ефекти: кровотечі, анемія, гіпотензія. У разі тривалого використання (понад 2 місяці) ксиломелагатран може зумовити підвищення активності печінкових трансаміназ.

Дабігатран належить до зворотних конкурентних прямих інгібіторів тромбіну. Є проліками. Інгібує вільний та зв'язаний із фібрином тромбін, таким чином попереджує розвитку тромбу. Ефект

після перорального прийому розвивається через 0,5–2 год. Препарат не потребує моніторингу показників згортання крові, не викликає тромбоцитопенії та некрозу шкіри.

До антикоагулянтів прямої дії належить і **натрію цитрат**. Механізм його антикоагулянтної дії зумовлений взаємодією з іонами кальцію, які необхідні для перетворення протромбіну в тромбін. 4–5 % розчин цитрату натрію використовують для консервування донорської крові.

1.7.2.2. Антикоагулянти непрямої дії

Ця група об'єднує синтетичні препарати, що практично не впливають на зсідання крові при безпосередній взаємодії з нею. Препарати пригнічують біосинтез вітамін-К-залежних факторів зсідання крові у печінці. Ефект їх виявляється після деякого латентного періоду, індивідуального для кожного препарату.

Історія відкриття антикоагулянтів пов'язана з епідемією страшного захворювання серед великої рогатої худоби, яка була у 1922–1924 роках у США та Канаді. Це захворювання закінчувалося загибеллю тварин. У процесі дослідження було встановлено, що цих тварин годували недоброякісною солодкою конюшиною. Професор Карл Пауль Лінк виділив із цієї рослини речовину, при введенні якої в експериментальних тварин розвивалось аналогічне захворювання. Речовину назвали дикумарин. З'ясували, що конюшина уражалась особливим видом пліснявого грибка, який перетворював кумарин конюшини у дикумарин. На основі дослідів професор Лінк запропонував використовувати цю речовину для лікування захворювань, які супроводжуються підвищеним зсіданням крові. Дикумарин останнім часом через високу токсичність практично не застосовують. Практичного застосування набув його аналог – **неодикумарин**. Цей препарат за хімічною структурою подібний до вітаміну К і є його структурним антагоністом. Принцип його дії полягає в тому, що він блокує фермент епоксидредуктазу, яка перетворює епоксидну форму вітаміну К₁ у хінонову, порушуючи тим самим утворення активної форми вітаміну К. В результаті порушується синтез протромбіну (фактор II), проконвертину (фактор VII), антигемофільного глобуліну В (фактор IX) і тромбoplastину (фактор X), які необхідні для утворення тромбу.

Неодикумарин також пригнічує активність фактора, що підтримує еластичність судинної стінки. Тому за тривалого застосування препарату підвищуються ламкість і проникність капілярів.

Препарат виявляє антикоагулянтну активність лише *in vivo*. Призначають неодикумарин усередину 3–4 рази на день. Він добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Антикоагуляційний ефект розвивається через 2–3 години і досягає максимуму лише через 12–24 години, оскільки у крові продовжують функціонувати раніше синтезовані фактори зсідання. Неодикумарин призначають так, щоб протромбіновий час подовжився у 1,5–2 рази вище норми. Після відміни ефект неодикумарину зберігається протягом 1,5–2 днів. Препарат легко проникає через плаценту. Препарат кумулює в організмі.

Показання до застосування неодикумарину:

– профілактика і лікування венозних тромбів, тромбофлебітів, тромбоемболічних ускладнень при інфаркті міокарда, емболічних інсультах (але не геморагічних!);

– для попередження тромбоутворення у післяопераційному періоді;

– профілактика тромбозів і тромбоемболій при ревматичних ураженнях серця;

– для профілактики тромбозів після пластики судин, клапанів серця;

– при відміні антикоагулянтів прямої дії.

Побічні ефекти неодикумарину такі:

1. Геморагії внаслідок пригнічення утворення тромбів і підвищення проникності судинної стінки. При появі кровоточивості необхідно відмінити неодикумарин і негайно почати вводити вітамін К або вікасол, призначити вітаміни Р і С, переливання крові.

2. «Кумаринові» некрози м'яких тканин (сідниць, грудних залоз, щік, статевого члена) внаслідок тромбозу капілярів і дрібних венул з'являються на 4–10-й день, частіше у жінок.

3. Тромбози при раптовій відміні препарату.

4. Диспептичні розлади.

5. Алергічні реакції.

6. Токсичні ураження печінки та нирок.

7. Застосування препарату в першій половині вагітності є причиною порушень розвитку скелета, а наприкінці вагітності – геморагій у плода.

Подібні до неодикумарину такі препарати, як **варфарин (кумадин), синкумар, фенілін**. Основна відмінність їх полягає в тому, що антикоагуляційний ефект при їх використанні розвивається пізніше (через 24–72 години) і триває довше (2–4 дні). При застосуванні феніліну долоні й сеча можуть забарвлюватись у червоно-оранжевий колір. Антагоністом антикоагулянтів непрямої дії є вітамін К₁ або синтетичний препарат вікасол.

1.7.3. ЗАСОБИ, ЩО АКТИВУЮТЬ ФІБРИНОЛІЗ

Фібринолітики – це група лікарських засобів, що розчиняють тромби різної локалізації шляхом екзогенної активації фібринолізу. Результатом їх використання є відновлення кровотоку по тромбованому руслу.

Класифікація тромболітичних засобів:

1-ше покоління:

- стрептокіназа;
- урокіназа;
- плазмін (фібринолізин);
- стафілокіназа.

2-ге покоління:

- тканинний активатор плазміногену (ТАП): *актилізе, дутеплаза*;
- одноланцюжковий активатор плазміногену урокіназного типу (*проурокіназа*);
- анізоіловий плазміноген-стрептокіназний активаторний комплекс (*АПСАК*).

3-тє покоління:

- модифіковані форми ТАП: *ретеплаза, тенектеплаза (металізе), ланотеплаза*;
- моноклональні антитіла до фібрину.

Фібринолітична система запобігає внутрішньосудинній коагуляції крові, обмежує тромбоутворення і відновлює прохідність судини після того, як кровотеча припинилась. Основною ланкою цієї системи є профібринолізин, який під впливом активаторів перетворюється у фібринолізин. Протеолітична дія фібринолізину виявляється лізисом «свіжих» (до ретракції) ниток фібрину до розчинних фрагментів.

За механізмом дії тромболітичні лікарські засоби поділяють на фібринонеспецифічні та фібриноспецифічні препарати. Фібринонеспецифічні, до яких належать стрептокіназа, АПСАК та проурокіназа, однаковою мірою активують вільно циркулюючий у крові плазміноген та плазміноген, зв'язаний із фібрином, що підвищує ризик розвитку кровотеч. До фібриноспецифічних належать рекомбінантний ТАП та урокіназа. Вони мають переважний вплив на зв'язаний плазміноген, що локалізується на поверхні тромбу.

Препарат **фібринолізин (плазмін)** є протеолітичним ферментом, який утворюється при активації трипсином профібринолізину (плазміногену), що міститься у крові людини. Під дією препарату відбувається лише поверхневий лізис тромбу (переважно у венах), оскільки фібринолізин швидко нейтралізується під впливом антифібринолізином (антиплазміном), який у надлишку циркулює у крові. Цей ефект спостерігається як *in vivo*, так і *in vitro*. Фібринолізин вводять внутрішньовенно краплинно, попередньо розчинивши його у стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію або 5 % розчині глюкози із розрахунку 100–160 ОД фібринолізину на 1 мл розчину. Розчин готують *ex tempore*, до розчину додають гепарин із розрахунку 1 ОД гепарину на 2 ОД фібринолізину. Курс лікування може тривати 10–14 днів.

Показаннями до застосування фібринолізину є артеріальні тромбози периферичних судин, інфаркт міокарда, ішемічні інсульти (препарат застосовують упродовж перших діб); а також тромбози периферичних вен (препарат ефективний упродовж перших 5–7 діб).

Терапія фібринолізином може супроводжуватися появою геморагій. Це ускладнення частіше за все усувають введенням протаміну сульфату. Іноді застосовують амінокапронову кислоту, а у тяжких випадках вводять плазму або свіжу кров. Оскільки фібринолізин є препаратом білкової природи, то його введення можуть супроводжуватися появою алергічних реакцій.

Одним із найпоширеніших у практиці фібринолітичних препаратів є **стрептокіназа**. Цей ферментний препарат одержують із культури β -гемолітичного стрептокока групи С. Стрептокіназа – фібринолітик непрямої дії. Препарат стимулює перетворення профібринолізину крові у фібринолізин. Стрептокіназа здатна проникати всередину тромбу й активувати у ньому фібриноліз, чим відрізняється від фібринолізину. Вводять стрептокіназу внутрішньовенно і внутрішньоартеріально упродовж 16–18 годин. Дія

препарату починається через 30–60 хвилин. Курс лікування триває 4–6 днів.

Показання до застосування стрептокінази:

- емболія легеневої артерії та її гілок, тромбоз й емболія периферичних артерій;
- тромбоз поверхневих та глибоких вен;
- гострий період інфаркту міокарда (перші 8 годин), тромбоз судин сітківки ока.

Із побічних ефектів можуть спостерігатися геморагії, гемоліз еритроцитів, нефротоксичність; алергічні реакції, які можуть розвиватися навіть при першому введенні стрептокінази (в організмі більшості людей є антитіла до стрептококів і продуктів їх життєдіяльності).

Стрептодеказа – це пролонгований препарат стрептокінази, яка нанесена на водорозчинний полісахаридний комплекс. Тривалість дії стрептодекази – 48–72 години. Препарат вводять внутрішньовенно струминно.

Урокіназа – препарат, який раніше одержували із сечі, а тепер шляхом генної інженерії або із культури ембріональних клітин нирок людини. Фібринолітична дія розвивається швидше, ніж при застосуванні стрептокінази. Фібриноліз відбувається всередині тромбу і на його поверхні. Урокіназа не виявляє виражених антигенних властивостей, у зв'язку з чим при її повторному введенні нижчий ризик розвитку алергічних реакцій.

Тканинний активатор плазміногену (ТАП, t-PA) є ключовим ферментом фібринолітичної системи. Це однопептидний глікопротеїн, що належить до серинових протеаз, синтезується ендотеліоцитами. Приблизно 95 % ТАП, що циркулює в крові, знаходиться у комплексі зі специфічним інгібітором ІАП-1 (інгібітор активатора плазміногену-1) і лише 5 % припадає на активну форму. Характерною особливістю ТАП є те, що він виявляє свою ферментативну активність лише у разі наявності фібрину або його фрагментів. Фібринолітична дія полягає в утворенні комплексу «фібриноген-плазміноген-активатор» на поверхні тромбу, що призводить до швидкого його лізису. При цьому циркулюючий у крові ТАП залишається зв'язаним із ІАП-1, що зумовлює необхідність повторного введення. Препарат не викликає системного фібринолізу, на має антигенних властивостей.

За допомогою методів генної інженерії були створені рекомбінантні ТАП у двох формах, зокрема у формі одноланцюжкового активатора плазміногену (алтеплаза) та у вигляді дволанцюжкового активатора плазміногену (дуптеплаза). Більш широкого використання набула алтеплаза.

Актилізе (rt-PA, алтеплаза) – фібринолітичний засіб, одержаний методом генної інженерії. Препарат сприяє перетворенню профібринолізину, зв'язаного з фібрином тромбу, у фібринолізин. Його дія проявляється в ділянці тромбу і при цьому на активацію профібринолізину в плазмі крові він впливає неістотно. Препарат має високу ефективність, сприяє реканалізації тромбованих судин. Період напіввиведення 5 – хвилин. Вводять препарат внутрішньовенно і внутрішньоартеріально. Використовується для тромболітичної терапії гострого інфаркту міокарда в перші 6 год, тромбоемболії легеневої артерії та гострого ішемічного інсульту. Антигенності препарат не проявляє. Серед побічних ефектів може викликати кровотечу в місці введенні препарату.

Тенектеплаза (TNK-rt-PA, металізе) – змінений методом генної інженерії препарат ТАП, із підвищеною специфічністю до фібрину та тривалішим періодом напіввиведення (близько 20 хв).

Проурокіназа (саруплаза) – одноланцюжковий активатор плазміногену урокіназного типу, синтезований ДНК-рекомбінантним методом. Має високу спорідненість до фібрину плазміногену порівняно із урокіназою, що забезпечує більш ефективний тромболізіс.

Анізоіловий плазміноген-стрептокіназний активаторний комплекс (АПСАК, аністреплаза) – комбінований препарат, що містить у своєму складі людський плазміноген, до активного центру якого приєднана ацильна група, та неактивну стрептокіназу. В крові після введення відбувається спонтанне деацетилювання, внаслідок чого АПСАК починає взаємодіяти із плазміногеном. Дисоціація препарату відбувається як на поверхні тромбу, так і в системному кровоотоці. За фібринолітичною активністю подібний до стрептокінази, має істотний період напіввиведення – 95 хв. У разі повторного введення може викликати алергічні реакції. Препарат може викликати такі побічні ефекти, як кровотечі, алергічні реакції, транзиторну гіпотензію.

1.8. ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛЩЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-1»

1. Хворий неконтрольовано приймав дигоксин, що викликало порушення діяльності серця, зниження скоротливості, брадикардію, шлуночкову екстрасистолію. Який із перелічених засобів – препарат вибору для купірування зазначених порушень?

- A *Калію хлорид.
- B Анаприлін.
- C Етмозин.
- D Новокаїнамід.
- E Верапаміл.

2. Хворий на серцеву недостатність II стадії з великими набряками, тахікардією, розладом травлення та сну потребує лікарської терапії. Який із наведених серцевих глікозидів короткої дії стане найбільш ефективним у цьому разі?

- A *Дигоксин.
- B Дигітоксин.
- C Адонізид.
- D Кардіовален.
- E Целанід.

3. У чоловіка 48 років розвинулася гостра серцева недостатність. Інтерн запропонував вести хворому коргліккон, але лікар швидкої допомоги, дізнавшись, що хворий тривалий час приймав дигоксин відхилив цю пропозицію. Яке із явищ могло виникнути при введенні коргліккону?

- A *Кумулятивний ефект.
- B Зниження активності.
- C Порушення зору.
- D Погіршення дихання.
- E Послаблення елімінації.

4. Чоловік 60 років систематично приймав дигоксин. Його стан спочатку покращився, а потім став погіршуватися, розвинулися брадикардія, аритмія. Яке явище полягає в основі цього процесу?

- A *Кумуляція матеріальна.
- B Тахіфілаксія.
- C Алергія.
- D Зниження чутливості адренорецепторів.
- E Індукція ферментів.

5. Хворому із серцевою недостатністю та набряками призначили

дигоксин. Із чим пов'язаний кардіотонічний ефект серцевих глікозидів?

- А *Блокадою Na/K АТФ-ази.
- В Стимулюванням Na/K АТФ-ази.
- С Рефлекторним впливом на серце.
- Д Пригніченням провідності міокарда.
- Е Непрямою активацією адренорецепторів.

6. До кардіологічного відділення звернувся хворий зі скаргами на набряки, частий пульс, задишку, синюшність слизових оболонок. Поставлений діагноз: хронічна серцева недостатність. Що необхідно призначити хворому для покращання самопочуття?

- А *Дигоксин.
- В Папаверину гідрохлорид.
- С Мезатон.
- Д Кордіамін.
- Е Нітрогліцерин.

7. У хворого на фоні прийому дигоксину з'явилися бігемінія, різка м'язова слабкість, діарея, блювання, порушення зору. Які препарати можуть ослабити явища отруєння?

- А *Препарати калію.
- В Препарати кальцію.
- С Препарати магнію.
- Д Препарати заліза.
- Е Препарати натрію.

8. У хворого на хронічну серцеву недостатність у процесі лікування препаратами наперстянки виникли симптоми, що свідчать про початок токсичної дії серцевих глікозидів. Який препарат необхідно призначити для зменшення негативної дії серцевих глікозидів?

- А * Калію хлорид.
- В Дипіроксим.
- С Етимізол.
- Д Атропіну сульфат.
- Е Кофеїн-натрію бензоат.

9. Хворий перебував на лікуванні в кардіологічному відділенні з приводу декомпенсованої хронічної серцевої недостатності. Йому був призначений дигітоксин у дозі 0,0001 г з першого дня перебування в стаціонарі, але покращання він відчув лише через тиждень. Повільне настання ефекту препарату лікар пояснив:

- A *Стійким зв'язуванням дигітоксину з білками плазми крові.
- B Недостатньою дозою дигітоксину.
- C Недостатнім усмоктуванням препарату в кишечнику.
- D Посиленням діурезу.
- E Недостатньою кількістю вуглеводів у дієті.

10. Після прийому препарату у хворого із серцевою недостатністю зменшилася частота скорочень серця, пульс став кращого наповнення, зменшилися набряки, збільшився діурез. Вкажіть, який препарат приймав хворий:

- A * Дигоксин.
- B Анаприлін.
- C Верапаміл.
- D Дилтіазем.
- E Резерпін.

11. Хворому, який скаржиться на хронічну серцеву недостатність, призначили дигітоксин. Однак через тиждень після початку приймання препарату у хворого з'явилися ознаки інтоксикації препаратом (брадикардія, нудота, екстрасистолія), хоч одноразова доза його не перевищувала терапевтичної і строк курсу лікування не вийшов. Як називається явище, що спостерігається.

- A * Матеріальна кумуляція.
- B Функціональна кумуляція.
- C Толерантність.
- D Тахіфілаксія.
- E Ідіосинкразія.

12. У чоловіка 48 років розвинулася гостра серцева недостатність. Інтерн запропонував увести хворому строфантин, але лікар швидкої допомоги, дізнавшись, що хворий тривалий час приймав дигітоксин, відхилив цю пропозицію. Яке явище повинне було виникнути при введенні строфантину?

- A *Перехресна кумуляція.
- B Послаблення елімінації.
- C Погіршення дихання.
- D Зниження активності.
- E Порушення зору.

13. У хворого при комбінованій терапії хронічної серцевої недостатності дигітоксином та фуросемідом розвинулася різка м'язова слабкість. Які електролітні порушення можна виявити в крові?

- A *Гіпокаліємію.

- В Гіперкаліємію.
- С Гіпокальціємію.
- Д Гіперкальціємію.
- Е - - - - -

14. У хворого, який страждає на хронічну серцево-судинну недостатність, у процесі дигіталізації з'явилися такі симптоми: головний біль, втома, нудота, порушення кольорового зору (навколишні предмети сприймаються в зеленому кольорі). На ЕКГ з'явилися синусова брадикардія та ознаки порушення атріовентрикулярного проведення. Який засіб можна застосувати для зменшення симптомів інтоксикації?

- А *Унітіол.
- В Налоксон.
- С БемеGRID.
- Д Дипіроксим.
- Е Атропіну сульфат.

15. До приймального відділення лікарні доставили хворого з вираженими явищами гострої серцевої недостатності. Яким із зазначених препаратів можна йому терміново допомогти?

- А *Коргліконом.
- В Етазолом.
- С Дитиліном.
- Д Фізостигміном.
- Е Дигітоксином.

16. Хворий із хронічною серцево-судинною недостатністю приймав дигоксин. Після призначення додаткової терапії розвинулись явища інтоксикації серцевими глікозидами. Який препарат може викликати підсилення інтоксикації серцевими глікозидами?

- А *Кальцію хлорид.
- В Калію хлорид.
- С Магнію хлорид.
- Д Аспаркам.
- Е Розчин глюкози.

17. До кардіологічного відділення звернувся хворий зі скаргами на частий пульс, задишку, синюшність слизових оболонок. При огляді: набряки на нижніх кінцівках, асцит. Який із перелічених препаратів необхідно призначити хворому внутрішньовенно для покращання самопочуття?

- А *Коргліконт.

- В Кордіамін.
- С Адреналіну гідрохлорид.
- Д Дигітоксин.
- Е Но-шпа.

18. У хворого діагностували хронічну серцеву недостатність І класу, що супроводжується вегетативним неврозом. Який препарат доцільно призначити пацієнтові?

- А *Адонізид.
- В Корглікон.
- С Дигоксин.
- Д Лантозид.
- Е Кордигіт.

19. Під час дигіталізації у хворого з'явилися симптоми інтоксикації. Лікар призначив унітіол. Який механізм дії унітіолу при інтоксикації серцевими глікозидами?

- А *Зв'язування глікозиду в комплекс.
- В Підвищення вмісту натрію у міокарді.
- С Підвищення активності АТФ-ази.
- Д Зв'язування іонізованого кальцію.
- Е Підвищення проникності для калію.

20. У хворого 68 років, який страждає на серцеву недостатність та впродовж тривалого часу приймає препарати наперстянки, з'явилися явища інтоксикації, які швидко нівелювалися застосуванням донатора сульфгідрильних груп унітіолу. Який механізм терапевтичної дії цього засобу?

- А *Реактивує натрій-калієву-АТФ-азу мембран міокардіоцитів.
- В Зменшує накопичення іонізованого кальцію.
- С Гальмує вивільнення калію з міокардіоцитів.
- Д Сповільнює надходження натрію до міокардіоцитів.
- Е Підвищує енергозабезпечення міокарда.

21. Хворому для лікування серцевої недостатності було призначено серцевий глікозид. Яка супутня патологія може сприяти кумуляції серцевих глікозидів?

- А *Ниркова недостатність.
- В Анорексія.
- С Гіперацидний гастрит.
- Д Гіпоацидний гастрит.
- Е Гіпертонічна хвороба.

22. У хворого 45 років на тлі трансмурального інфаркту міокарда розвинулася гостра лівошлуночкова недостатність. Який лікарський засіб доцільно застосувати у цій ситуації для покращання помпової функції серця?

- A *Добутамін.
- B Ізадрин.
- C Ефедрин.
- D Еуфілін.
- E Промедол.

23. Хворому з кардіогенним шоком, гіпотензією, задихою і набряками ввели неглікозидний кардіотонік. Вкажіть, який саме препарат був уведений хворому.

- A *Добутамін.
- B Кофеїну натрію бензоат.
- C Кордіамін.
- D Етимізол.
- E Бемегрид.

24. Лікар призначив хворому з гострою серцевою недостатністю неглікозидний кардіотонічний засіб, який безпосередньо стимулює β_1 -адренорецептори міокарда, що збільшує кровообіг, діурез. Застосовується лише внутрішньовенно крапельно внаслідок швидкої інактивації в організмі. Який препарат призначив лікар?

- A *Добутамін.
- B Дигоксин.
- C Адреналін.
- D Корглікон.
- E Анаприлін.

25. Хворий на гіпертонічну хворобу, який лікувався гіпотіазидом, скаржить на загальну слабкість, втрату апетиту, серцебиття. Спостерігаються гіпотонія м'язів, в'ялі паралічі, послаблення перистальтики кишечника. Що може бути причиною такого стану?

- A *Гіпокаліємія.
- B Гіперурикемія.
- C Гіпонатріємія.
- D Гіперкаліємія.
- E Гіперкальціємія.

26. До приймального відділення доставили хворого з гіпертонічним кризом. Що необхідно ввести хворому для нормалізації артеріального тиску?

- A *Магнію сульфат внутрішньом'язово.
- B Резерпін.
- C Еналаприл.
- D Магнію сульфат усередину.
- E Анаприлін усередину.

27. У хворого на гіпертонічну хворобу від систематичного лікування антигіпертензивним лікарським засобом з'явився кашель. Який із перелічених препаратів міг бути причиною цього побічного ефекту?

- A *Еналаприл.
- B Дихлотіазид.
- C Празозин.
- D Клофелін.
- E Верапаміл.

28. У хворого 55 років виявлено гіпертонічну хворобу з підвищеним рівнем реніну в крові. Якому гіпотензивному препарату потрібно віддати перевагу при лікуванні хворого?

- A *Еналаприл.
- B Клофелін.
- C Магнію сульфат.
- D Папаверин.
- E Празозин.

29. Під час обстеження хворого з явищами гіпертензії з'ясувалося, що йому найбільш доцільно застосувати препарат, діючий на артеріальний тиск через систему ренін-ангіотензину. Який це засіб?

- A *Лізиноприл.
- B Октадин.
- C Дибазол.
- D Анаприлін.
- E Апресин.

30. Хворому із початковою стадією гіпертонічної хвороби був призначений діуретик по 0,04 г 1 раз в день. Через 7–8 днів АТ дещо знизився, проте хворий почав відчувати біль у ділянці серця, м'язову слабкість, тремор кінцівок. Аналіз крові показав зміни електролітного балансу в бік гіпокаліємії. Який із зазначених препаратів міг викликати цей ефект?

- A *Фуросемід.
- B Спіронолактон.

- C Тріамтерен.
- D Амilorид.
- E Манітол.

31. Хворий на гіпертонічну хворобу разом із безсольовою дієтою та з антигіпертензивними засобами довгий час приймав гідрохлортіазид, що зумовило порушення електролітного балансу. Яке порушення внутрішнього середовища виникло у хворого?

- A *Гіпохлоремічний алкалоз.
- B Метаболічний ацидоз.
- C Гіперкаліємія.
- D Гіпермагніємія.
- E Збільшення об'єму циркулюючої крові.

32. У хворого на тлі хронічного гломерулонефриту розвинулася стійка гіпертензія. Зазначте групу найбільш ефективних лікарських засобів для лікування такого пацієнта?

- A *Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.
- B Альфа-адреноблокатори.
- C Міотропні спазмолітики.
- D Гангліоблокатори.
- E Антагоністи кальцію.

33. У хворого на гіпертонічну хворобу виявлено високий рівень реніну в крові. Якому з гіпотензивних засобів потрібно віддати перевагу в цьому разі?

- A *Лізиноприлу.
- B Анаприліну.
- C Празозину.
- D Ніфедипіну.
- E Дихлотіазиду.

34. У хворого на бронхіальну астму виник гіпертонічний криз. Який антигіпертензивний препарат раціонально застосувати в комплексній терапії цього патологічного стану?

- A *Магнію сульфат.
- B Анаприлін.
- C Ніфедипін.
- D Резерпін.
- E Празозин.

35. Хворий знаходиться на стаціонарному лікуванні з приводу бронхіальної астми. Як супутнє захворювання діагностовано гіпертонічну хворобу. Який із наведених препаратів протипоказаний у

цьому разі?

- A *Анаприлін.
- B Папаверину гідрохлорид.
- C Атропіну сульфат.
- D Сальбутамол.
- E Ефедрину гідрохлорид.

36. При гіпертонічному кризі хворому ввели магнію сульфат, унаслідок чого настало різке зниження артеріального тиску. Введенням якого препарату можна запобігти побічні ефекти сульфату магнію?

- A *Кальцію хлориду.
- B Калію хлориду.
- C Трилону Б.
- D Натрію броміду.
- E Натрію сульфату.

37. Хворій на гіпертензивну хворобу в комплексній терапії призначено гідрохлортіазид. Який механізм дії препарату сприяє зниженню артеріального тиску?

- A *Збільшення виділення іонів натрію та води.
- B Збільшення утворення ангіотензину II.
- C Блокада кальцієвих каналів.
- D Зменшення виділення іонів натрію та води.
- E Блокада ферменту карбоангідази.

38. Хворому на гіпертонічну хворобу із супутнім обструктивним бронхітом призначили гіпотензивний засіб. Через деякий час у пацієнта почали з'являтися напади ядухи, розвинулася виражена брадикардія. На ЕКГ відмічались ознаки порушення атріовентрикулярного проведення. При призначенні якого препарату найбільш імовірно з'явлення подібних ефектів?

- A *Анаприліну.
- B Клофеліну.
- C Кордануму.
- D Верепамілу.
- E Резерпіну.

39. Хворий 60 років упродовж 9 років хворіє на цукровий діабет, одержує для корекції гіперглікемії інсулін – семіленте. 10 днів тому почав лікування гіпертонічної хвороби. Через годину після прийому гіпотензивного препарату розвинулася гіпоглікемічна кома. Який з перелічених препаратів міг викликати подібне явище?

- A *Анаприлін.
- B Празозин.
- C Верапаміл.
- D Каптоприл.
- E Ніфедипін.

40. Хворому з гіпертонічною хворобою призначено лізиноприл. Який механізм дії цього препарату?

A *Пригнічення активності ангіотензинперетворювального ферменту.

- B Блокада β -адренорецепторів.
- C Блокада α -адренорецепторів.
- D Блокада рецепторів ангіотензину II.
- E Периферична вазодилатаційна дія.

41. Хворому на гіпертонічну хворобу був призначений препарат для зниження артеріального тиску з групи адренотропних засобів. Через деякий час у хворого тиск нормалізувався, але розвинулися брадикардія до 50 ударів на хвилину та атріо-вентрикулярна блокада II ступеня. Який препарат було призначено?

- A *Анаприлін.
- B Празозин.
- C Клофелін.
- D Мезатон.
- E Верапаміл.

42. Хворому з артеріальною гіпертензією було призначено один із антигіпертензивних засобів. Артеріальний тиск нормалізувався, однак хворого почав турбувати постійний сухий кашель. Який із перелічених препаратів має таку побічну дію?

- A * Лізиноприл.
- B Анаприлін.
- C Клофелін.
- D Резерпін.
- E Ніфедипін.

43. Хворому-гіпертоніку був призначений діуретик для регулярного приймання. Через деякий час артеріальний тиск нормалізувався, проте з'явилися біль у ділянці серця, м'язова слабкість, тремтіння кінцівок. Аналіз крові показав зміни електролітного балансу в бік гіпокаліємії. Який препарат міг викликати таке ускладнення?

- A *Дихлотіазид.

- В Спіронолактон.
- С Тріамтерен.
- D Маніт.
- Е Сечовина.

44. Хворий на гіпертонічну хворобу тривалий час приймав лікарський препарат. Через деякий час у нього з'явилися відчуття втоми, сухості в роті, сонливості, запори. Для якого препарату характерні такі побічні ефекти?

- A *Клофелін.
- В Папаверин.
- С Резерпін.
- D Дибазол.
- Е Ніфедипін.

45. Який гіпотензивний препарат найбільш доцільно призначити хворому на гіпертонічну хворобу зі значним спазмом периферичних судин?

- A *Празозин.
- В Каптоприл.
- С Аміназин.
- D Клофелін.
- Е Анаприлін.

46. Жінка 60 років, яка страждає на токсичний зуб, скаржить на збільшення частоти серцевих скорочень. Який із зазначених препаратів потрібно призначити для нормалізації серцевого ритму?

- A *Анаприлін.
- В Ізадрин.
- С Сальбутамол.
- D Адреналін.
- Е Пентамін.

47. Унаслідок інфаркту міокарда у хворого виникла шлуночкова аритмія. Серцевий ритм нормалізувався після введення протиаритмічного засобу з місцевоанестезувальною активністю. Який препарат введено?

- A *Лідокаїн.
- В Анестезин.
- С Верапаміл.
- D Панангін.
- Е Анаприлін.

48. У хворого після введення речовини на електрокардіограмі виявили подовження інтервалу P-Q. Яка із названих речовин могла викликати таке явище?

- А *Атенолол.
- В Лідокаїн.
- С Празозин.
- Д Атропін.
- Е Платифілін.

49. Хворий прийнятий у лікарню з діагнозом пароксизмальна шлуночкова тахікардія. Що призначити?

- А *Аймалін внутрішньовенно.
- В Атропін.
- С Ериніт.
- Д Карбокромєн.
- Е Дипіридамомл.

50. У хворого з нормальним артеріальним тиском розвинувся напад миготливої аритмії. Для його купірування лікар ввів внутрішньовенно 1 мл дигоксину (на глюкозі), 10 мл панангїну, 10 мл новокаїнамїду. Через декілька хвилин у хворого різко знизився артеріальний тиск. Яким засобом лікар повинен був попередити виникнення небажаного ефекту?

- А *Мезатонм.
- В Ізадринм.
- С Орципреналїном.
- Д Кальцію хлоридм.
- Е Анаприліном.

51. У хворого з нормальним артеріальним тиском розвинувся напад миготливої аритмії. Для його купірування лікар внутрішньовенно ввів хворому 1 мл дигоксину (на глюкозі), 10 мл панангїну, 10 мл новокаїнамїду. Через декілька хвилин у хворого різко знизився артеріальний тиск. Який засіб мїг викликати такий небажаний ефект?

- А *Новокаїнамїд.
- В Дигоксин.
- С Глюкоза.
- Д Панангїн.
- Е Нераціональна комбінація препаратів.

52. Який із препаратів антагонїстів кальцію одночасно впливає на мїокард, судинну стїнку та атрїовентрикулярну провідність?

- A *Верапаміл.
- B Ніфедипін.
- C Німодипін.
- D Амлодипін.
- E Дилтіазем.

53. Хвора К., 45 років, діагноз: миготлива аритмія, гіпертонічна хвороба II ст. Препарат вибору для припинення приступу?

- A *Анаприлін.
- B Сустанк-форте.
- C Калію хлорид.
- D Строфантин.
- E Лідокаїн.

54. У процесі лікування миготливої аритмії у хворого з'явився бронхообструктивний синдром – затруднення дихання, кашель. Який із протиаритмічних засобів здатний викликати таке ускладнення?

- A *Анаприлін.
- B Аймалін.
- C Ніфедипін.
- D Верапаміл.
- E Новокаїнамід.

55. У хворого з інфарктом міокарда та явищами серцевої недостатності виникла шлуночкова аритмія. Який препарат є засобом вибору в цьому разі?

- A *Лідокаїн.
- B Хінідин.
- C Ніфедипін.
- D Новокаїнамід.
- E Аймалін.

56. Кардіолог призначив хворому інфарктом міокарда верапаміл – блокатор повільних кальцієвих каналів, через які до клітини надходить іонізований кальцій. Який із перелічених внутрішньоклітинних процесів проходить без участі кальцію?

A *Активация трансметилази з подальшим метилюванням білків хроматину і мембран.

B Активация протеїнкіназ із подальшим фосфорилуванням білків клітини.

C Активация фосфодіестерази цАМФ.

D Зв'язування в м'язових клітинах з білками тропоніном С.

Е Зв'язування в цитоплазмі нем'язових клітин з білком кальмодуліном.

57. 67-річний пацієнт із шлуночковою тахікардією скаржиться на біль у суглобах та м'язах, швидку втомлюваність, що він пов'язує із гемолітичною анемією. Пацієнт періодично приймає «серцеві» таблетки. Які з наведених препаратів можуть бути причиною вищезгаданих симптомів?

- А *Новокаїнамід.
- В Резерпін.
- С Дизопірамід.
- Д Дигоксин.
- Е Міноксидил.

58. Лікар швидкої допомоги був викликаний до хворого 60 років у зв'язку з порушенням серцевої діяльності. У хворого спостерігалися брадикардія, аритмія, аналіз ЕКГ показував порушення атріовентрикулярної провідності. Із анамнезу було з'ясовано, що хворий тривалий час (близько 6 місяців) приймав безконтрольно дигітоксин. Який препарат потрібно застосувати для усунення аритмії?

- А *Дифенін.
- В Анаприлін.
- С Новокаїнамід.
- Д Аймалін.
- Е Хінідин.

59. При передозуванні блокаторів кальцію виникає серцева слабкість. Що з переліченого є найбільш імовірною підставою цього ускладнення?

- А *Погіршення електромеханічного зв'язку.
- В Блокада взаємодії кальцію з тропоніном.
- С Конформаційні зміни міозину.
- Д Припинення роботи кальцієвого насоса.
- Е Порушення роботи калій-натрієвого насоса.

60. Хворий страждає брадиаритмією на фоні гіпертонічної хвороби. Який з лікарських засобів йому доцільно призначити?

- А *Платифіліну гідротартрат.
- В Клофелін.
- С Папаверин.
- Д Резерпін.
- Е Метилдофа.

61. Хвора К. 45 років, діагноз: ІХС, кардіосклероз, миготлива аритмія, гіпертонічна хвороба II ст. Препаратом вибору для припинення нападу миготливої аритмії є:

- A *Анаприлін.
- B Сустанк-форте.
- C Калію хлорид.
- D Строфантин.
- E Лідокаїн.

62. У пацієнта 63 років після тривалого застосування препаратів калію з приводу порушення серцевого ритму розвинулося стійке підвищення системного кров'яного тиску. Який найімовірніший механізм виникнення гіпертензії в такому випадку?

- A *Посилення секреції альдостерону.
- B Підвищення тонузу судинорухового центру.
- C Підвищення базального тонузу судин.
- D Посилення секреції вазопресину.
- E Активація симпатoadреналової системи.

63. Для лікування тахіаритмій у кардіології поряд з іншими засобами застосовують препарати калію. Який механізм впливу калієвих сполук на збудливість серцевого м'яза?

- A *Викликають стійку деполяризацію мембран кардіоміоцитів.
- B Гіперполяризують мембрани кардіоміоцитів.
- C Підвищують тонус ядра блукаючого нерва.
- D Блокують β -адренорецептори.
- E Знижують тонус центрів симпатичних нервів.

64. До клініки прийнятий хворий зі скаргами на неприсмні відчуття в ділянці серця, напади гострої слабкості, запаморочення свідомості. Обстеження хворого та ЕКГ виявили наявність атріовентрикулярної блокади II ступеня з нападами Моргана-Адамса-Стокса. Вкажіть препарат, який потрібно призначити в цій ситуації.

- A *Атропін.
- B Новокаїнамід.
- C Анаприлін.
- D Нітрогліцерин.
- E Строфантин.

65. Хворий на ішемічну хворобу серця не повідомив лікаря, що у нього бувають напади бронхоспазму. Лікар призначив препарат, після прийому якого напади стенокардії стали рідшими, але почастишали напади бронхоспазму. Зазначте, який препарат був призначений.

- A *Анаприлін.
- B Атенолол.
- C Верапаміл.
- D Дилтіазем.
- E Нітротросорбід.

66. Пацієнт тривалий час страждає на бронхіальну астму. В останній час у нього з'явилися приступи стенокардії. Який з перелічених препаратів призначати йому протипоказано?

- A *Анаприлін.
- B Нітрогліцерин.
- C Сустан.
- D Корінфар.
- E Дипіридамол.

67. У жінки 53 років стався інфаркт задньої стінки лівого шлуночка серця. Хвору бентежать сильні болі за грудниною, аритмія, задишка. Який препарат найбільш доцільно ввести у цьому разі для надання першої допомоги?

- A *Нітрогліцерин.
- B Нітронг.
- C Кордарон.
- D Анаприлін.
- E Сустан.

68. Жінка 42 років потрапила до кардіологічного відділення з діагнозом стенокардія, ішемічна хвороба серця. Приступи виникають 1–2 рази на день. Який препарат найбільш доцільно призначити хворій для лікування?

- A *Ізосорбід мононітрат.
- B Еуфілін.
- C Дипіридамол.
- D Папаверин.
- E Но-шпа.

69. У чоловіка 48 років виник приступ стенокардії. Лікар призначив йому таблетку нітрогліцерину, вказавши на необхідність покласти її під язик. Чому лікар вибрав сублінгвальний спосіб введення препарату?

- A *Сублінгвальна дія розвивається швидше.
- B Руйнується шлунковим соком.
- C Погано всмоктується із кишків.
- D Активується слиною ротової порожнини.

Е Виключно шкідливий вплив на печінку.

70. У хворого виник гостий приступ стенокардії. Який препарат треба використати для припинення приступу?

А *Нітрогліцерин.

В Сустак.

С Тринітролонг.

Д Нітросорбіт.

Е Нітронг.

71. Терапія анаприліном позитивно вплинула на динаміку хвороби у жінки 44 років, яка страждає стенокардією. Який головний механізм дії цього препарату?

А *Блокада бета-адренорецепторів і зниження потреби міокарда в кисні.

В Зменшення окиснювального обміну в міокарді внаслідок блокади ферментів циклу Кребса.

С Зменшення енергозатрат міокарда внаслідок зниження навантаження.

Д Збільшення надходження кисню в міокард.

Е Зниження потреби і збільшення надходження кисню в міокард.

72. Хворому для лікування ішемічної хвороби серця призначено анаприлін. Яке із супутніх захворювань може бути протипоказанням?

А *Бронхіальна астма.

В Глаукома.

С Тахіаритмія.

Д Гіпертонічна хвороба.

Е Хронічні запори.

73. У хворого стенокардією після прийому антиангінального препарату виник бронхоспазм. Який препарат міг його викликати?

А *Анаприлін.

В Нітрогліцерин.

С Сустак.

Д Ніфедипін.

Е Дипіридамол.

74. Хворому із частими приступами стенокардії був призначений сустак-форте по 1 табл. двічі на день. Спочатку відмічався позитивний ефект, однак на другу добу приступи стенокардії поновилися. Чим можна пояснити неефективність призначеного препарату?

А *Тахіфілаксією.

В Кумуляцією.

- С Сенсифілізацією.
- Д Ідіосинкразією.
- Е Залежністю.

75. До кардіологічного відділення доставлений хворий із діагнозом: гострий інфаркт міокарда. Для купірування больового синдрому в складі нейрелептаналгезії пацієнтові необхідно ввести таку комбінацію лікарських препаратів:

- А *Дроперидол + фентаніл.
- В Морфін + атропін.
- С Аміназин + діазепам.
- Д Анальгін + піпільфен.
- Е Но-шпа + димедрол.

76. Хворий прийнятий до кардіологічного відділення з нападом стенокардії, де йому було призначено лікування. Після приймання ліків хворий відчув сильний головний біль і нудоту. Для якої групи антиангінальних засобів характерний такий побічний ефект?

- А *Нітрати.
- В Блокатори кальцієвих каналів.
- С β -Адреноблокатори.
- Д Судинорозширювальні засоби з переважною дією на коронарні судини.

- Е β -Адреностимулятори.

77. Нітрогліцерин знижує тонус міоцитів коронарних судин і збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку. Руйнування якого молекулярного субстрату в клітині усуває дію нітрогліцерину?

- А *Гуанілатциклази.
- В Аденілатциклази.
- С Фосфодіестерази.
- Д Фосфоліпази С.
- Е Потенціалзалежних кальцієвих каналів.

78. Хворому, який страждає нападами стенокардії, показане застосування нітратів тривалої дії. Вибрати препарат із запропонованих.

- А *Нітронг.
- В Нітрогліцерин.
- С Валідол.
- Д Верапаміл.
- Е Фенігідин.

79. Хворий скаржиться на болі в грудній клітці під час хвилювання та при фізичних навантаженнях. Діагноз – ІХС. Що призначити?

- А *Сустак, тричі на добу.
- В Настоянку лимоннику.
- С Аспаркам.
- Д Піроксан.
- Е Строфантин.

80. Хворий на ішемічну хворобу серця приймав протягом дня багаторазово препарат, який викликає отруєння, що супроводжується головним болем, блюванням, втратою свідомості. При обстеженні хворого виявлено ціаноз шкіри та слизових оболонок, різке зниження артеріального тиску, тахікардію, пригнічення дихання. У крові підвищений вміст метгемоглобіну. Препарат якої групи приймав хворий?

- А *Органічні нітрати.
- В β -Адреноблокатори.
- С Блокатори кальцієвих каналів.
- Д Препарати аденозинового ряду.
- Е Міотропні спазмолітики.

81. Чоловік віком 50 років звернувся до лікаря зі скаргами на біль за грудниною, що виникає у нього на вулиці, по дорозі на роботу, під час фізичного напруження. Хворіє протягом року. Спочатку біль зникав після приймання валідолу, але останніми днями його приймання неефективне. Який препарат потрібно призначити хворому?

- А *Нітрогліцерин.
- В Калію хлорид.
- С Октадин.
- Д Клофелін.
- Е Салбутамол.

82. У жінки 53 років інфаркт задньої стінки лівого шлуночка серця. Хвору бентежать сильні болі за грудниною, аритмія, ядуха. Який препарат найбільш доцільно ввести у цьому разі для надання першої допомоги?

- А *Фентаніл.
- В Анаприлін.
- С Анальгін.
- Д Нітронг.

Е Нітрогліцерин.

83. Хворий на гострий інфаркт міокардау в складі комплексної терапії одержував гепарин. Через деякий час з'явилася гематурія. Який засіб (антидот) можна використовувати?

А *Протаміну сульфат.

В Бемегрид.

С Унітіол.

Д Налоксон.

Е Вікасол.

84. Хворому на гострий інфаркт міокарда у комплексній терапії було призначено гепарин. Через деякий час після введення зазначеного препарату з'явилася гематурія. Який антагоніст гепарину необхідно ввести хворому для усунення цього ускладнення?

А *Протаміну сульфат.

В Вікасол.

С Амінокапронову кислоту.

Д Неодикумарин.

Е Фібриноген.

85. Хворому з тромбоемболією вен нижніх кінцівок призначено медикаментозне лікування. Через 2 доби на шкірі з'явилися геморагії. Який препарат із нижчезгаданих викликає подібне ускладнення?

А *Гепарин.

В Курантіл.

С Ацетилсаліцилова кислота.

Д Неодикумарин.

Е Фенілін.

86. Хворому 60 років, який довгий час хворіє на стенокардію, разом із коронаролітиками лікар призначив ацетилсаліцилову кислоту для зменшення агрегації тромбоцитів. Який механізм антиагрегантної дії ацетилсаліцилової кислоти?

А *Знижує активність циклооксигенази.

В Знижує активність фосфодіестерази.

С Підвищує активність аденілатциклази тромбоцитів.

Д Підвищує синтез простоцикліну.

Е Проявляє мембраностабілізуювальну дію.

87. Механізм дії аспірину полягає у такому:

А *Незворотному інгібуванні ЦОГ-1.

В Зв'язуванні плазміну з інгібітором активатора плазміногену –

ІАП.

- С Інгібуванні ЦОГ-2.
- D Стимуляції NO-синтетази.
- E Зв'язуванні з рецепторами GP Ів/ІІа.

88. Хворому із перенесеним гострим інфарктом міокарда лікар рекомендував протягом 3–4 місяців приймати ацетилсаліцилову кислоту по 0,25 г 1 раз у 2–3 дні. На яку дію аспіріну розраховував лікар?

- A *Антиагрегантну.
- B Протизапальну.
- C Жарознижувальну.
- D Анальгезувальну.
- E Судиннорозширювальну.

89. Хворому, який переніс інфаркт міокарда, призначена ацетилсаліцилова кислота по 75 мг щодня. Для чого призначено препарат?

- A *Зменшення агрегації тромбоцитів.
- B Зменшення запалення.
- C Зменшення болю.
- D Зниження температури.
- E Розширення коронарних судин.

90. До низькомолекулярних гепаринів належить:

- A *Фраксипарин.
- B Гірудин.
- C Гепарин.
- D Варфарин.
- E Клопідогрел.

91. До низькомолекулярних гепаринів не належить:

- A *Гірудин.
- B Еноксипарин.
- C Надропарин.
- D Фраксипарин.
- E Клексан.

92. Низькомолекулярні гепарини мають здатність пригнічувати активність таких факторів згортання крові:

- A *Фактора Ха Стюарта-Прауера.
- B Фактора фон Вілебранда.
- C Крістмас-фактора ІХ.
- D Тканинного активатора плазміногену ТАГ.
- E Інгібітора активатора плазміногену ІАП-1.

93. Вкажіть препарат, який не належить до блокаторів (антагоністів) глікопротеїнових рецепторів GP IIb/IIIa:

- A *Аспірин.
- B Тирофібан.
- C Интегрелін.
- D Ламіфібан.
- E Reo Pro.

94. Співвідношення інгібування Ха- і Іа-факторів згортання крові для низькомолекулярних гепаринів становить:

- A *3:1.
- B 10:1.
- C 15:1.
- D 1:3.
- E 5:10.

95. Інгібує АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів:

- A *Дипіридамол.
- B Аспірин.
- C Абсиксимаб.
- D Клопідогрел.
- E Гепарин.

96. Стрептокіназа є:

A *Каталітичним продуктом бета-гемолітичного стрептокока групи С.

B Рекомбінантним тканинним активатором плазміногену.

C Дволанцюжковим активатором плазміногену урокіназного типу.

D Одноланцюжковим активатором плазміногену.

E Активатором плазміногену кажанів-вампірів.

97. Тромболітичний засіб APSAC – це:

A *Еквімолярний комплекс стрептокінази з людським ліз-плазміногеном.

B Мутантна форма тканинного активатора плазміногену.

C Біспецифічний агент із антитілами до тромбоцитів.

D Химерна сполука.

E Рекомбінантна стафілокіназа.

98. Для проведення тромболітичної терапії вирішено застосувати стрептокіназу. До якого покоління тромболітичних препаратів належить цей засіб?

- A *Першого.

- В Другого.
- С Третього.
- Д Четвертого.
- Е Не належить до жодного.

99. У хворого діагностували інфаркт міокарда з тромбозом лівої коронарної артерії. Яка з означених фармакологічних груп препаратів використовується для відновлення кровотоку?

- А *Активатори фібринолізу.
- В β -Адреноблокатори.
- С Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.
- Д Наркотичні анагетика.
- Е Глюкокортикоїди.

100. Під час гепаринотерапії виникла кровотеча. Який із зазначених лікарських засобів потрібно застосувати?

- А *Протаміну сульфат.
- В Тромбін.
- С Кальцію хлорид.
- Д Адреналіну гідрохлорид.
- Е Атропіну сульфат.

101. Хворому з інфарктом міокарда необхідно призначити препарати з антикоагулянтною дією. Латентний період якого з них найдовший?

- А *Неодикумарину.
- В Гепарину.
- С Фібринолізину.
- Д Реополіглюкіну.
- Е Кислоти ацетилсаліцилової.

102. Хворий 73 років звернувся до лікаря зі скаргами на головний біль, погіршення пам'яті. Під час обстеження в аналізі крові виявлено підвищення вмісту холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Встановлений діагноз: атеросклероз судин головного мозку. Зазначте, який із перелічених препаратів найбільш показаний хворому?

- А *Фенофібрат.
- В Дибазол.
- С Німодипін.
- Д Міноксидил.
- Е Капотен.

103. Хворий на атеросклероз приймає антисклеротичний засіб – фенофібрат. Який механізм дії має цей засіб?

А *Підвищує захоплення ліпопротеїдів низької щільності та блокує біосинтез ендogenous холестерину.

В Поліпшує мікроциркуляцію крові.

С Знижує рівень хіломікронів.

Д Інгібує абсорбцію холестерину в ШКТ.

Е Поновлює негативний електричний заряд ендотелію судин.

104. Хвора страждає ішемічною хворобою серця. Який із названих протиішемічних засобів має коронаророзширювальну та антиагрегантну дію?

А *Дипіридабол.

В Валідол.

С Ацетилхолін.

Д Кокарбоксілаза.

Е Карбоксимен.

105. Хворому на ішемічну хворобу серця призначено препарат у комплексній терапії токоферол. На який ефект розраховує лікар?

А *Антигіпоксичний.

В Гіпотензивний.

С Спазмолітичний.

Д Збільшення доставки кисню до міокарда.

Е Позитивний інотропний.

106. Хворий 58 років. В анамнезі 3 роки тому перенесений гострий інфаркт міокарда. Об'єктивно: підвищеного живлення, на верхніх повіках капіталізму. Пульс 70 уд. за хв, АТ 150/90 мм рт. ст. На ЕКГ ознаки перенесеного інфаркту міокарда по задній стінці ЛШ. У БАК підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів. Яку групу препаратів оберете для вторинної профілактики коронарного синдрому?

А *Антитромбоцитарні препарати, статини.

В Глюкокортикоїди.

С Нітрати.

Д Антибіотики.

Е Предукал.

107. Хворому 60 років після обстеження в стаціонарі поставлений діагноз ІХС: стенокардія напруження, ЗФК, гіпертонічна хвороба II ст. Підбрана медикаментозна терапія, на фоні приймання якої значно покращилася якість життя. Який із перелічених призначених препаратів доведено зменшує смертність?

А *Симвастатин.

- В Рибоксин.
- С Нітросорбід.
- Д Коринфар.
- Е Панангін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аляутдин Р. Н. Фармакология / под ред. проф. Р. Н. Аляутдина. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 832 с.
2. Годован В. В. Фармакология в рисунках и схемах : в 2 т. / В. В. Годован; под ред. В. И. Кресюна. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2009. – Т. 1. – 224 с.
3. Годован В. В. Фармакология в рисунках и схемах : в 2 т. / В. В. Годован; под ред. В. И. Кресюна. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2009. – Т. 2. – 276 с.
4. Державна фармакопея України. – Харків, 2001. – 530 с.
5. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту / С. М. Дроговоз. – Харків : Видавничий центр «ХАТ», 2008. – 480 с.
6. Клінічна фармакологія / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – Київ : Медицина, 2008. – 786 с.
7. Клиническая фармакология. Избранные лекции / С. В. Оковитый, В. В. Гайворонская, А. Н. Куликов и др. – Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2009. – 608 с.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Москва : РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
9. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология / И. Б. Михайлов. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. – 520 с.
10. Скакун М. П. Фармакологія / М. П. Скакун, К. А. Посохова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – Москва : АстраФармСервис, 2004. – 1504 с.
12. Стефанов О. В. Фармакологія із загальною рецептурою / О. В. Стефанов, В. Г. Кучер. – Київ : Англ. мов., 2007. – 318 с.
13. Фармакологія / за ред. І. С. Чекмана. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 784 с.
14. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 752 с.
15. Чекман І. С. Історія лікознавства / І. С. Чекман. – Київ : Задруга, 2014. – 256 с.
16. Кардиопротекторы / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова и др. – Київ, 2005. – 204 с.

17. Наказ МОЗ України від 23 листопада 2011 р. № 816 Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги.
18. Сторожакова Г. И. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / под ред. Г. И. Сторожакова, А. А. Горбаченкова – 2009. – Т. 3. – 512 с.
19. Бабак О. Я. Клінічна фармакологія : підручник / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, Н. П. Безугла та ін. ; за ред.: О. Я. Бабака, О. М. Біволола, І. С. Чекмана. – 2-ге вид., перероб. та доп. – Київ : Медицина, 2010. – 776 с.
20. Давидович О. В. Клінічна фармакологія і фармакотерапія в кардіології (класифікація, препарати, схеми лікування) : навч. посіб. / О. В. Давидович, Н. Я. Давидович. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 318 с.
21. Сиренко Ю. Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю. Н. Сиренко, А. Ю. Заславский. – 2011. – 352 с.
22. Нековаль І. В. Фармакологія : підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. – 5-те вид., випр. – Київ : ВСВ «Медицина», 2013. – 520 с.
23. Сергієнко О. О. Артеріальні гіпертензії. Клінічна фармакологія та фармакотерапія / О. О. Сергієнко, М. С. Регада, Є. В. Плешанов. – Львів : Атлас, 2009.
24. Фармакологія : підручник / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн та ін. – Вінниця : Нова Книга, 2014 с.
25. Внутрішня медицина: пульмонологія, кардіологія, гематологія : навч. посіб. Т. 2. Кардіологія / Л. Н. Приступа, В. Г. Псарьова, Н. В. Деміхова та ін. – Суми : Сумський державний університет, 2009. – 214 с.
26. Амосова, К. М. Клінічна кардіологія [Електронний ресурс]. – Т. 2/ К. М. Амосова. – Київ : Здоров'я, 2002. – 992 с.
27. Bertram G. Katzung Basic and Clinical Pharmacology [Електронний ресурс] : Textbook for students in the health sciences / G. K. Bertram. – 10th edition. – McGraw-Hill Companies, 2007.
28. Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. London, England: Elsevier Churchill Livingstone, 2015. – 776 p.

ЗМІСТ

| | С. |
|--|----|
| 1. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему..... | 4 |
| 1.1. Кардіотонічні засоби..... | 4 |
| 1.1.1. Серцеві глікозиди..... | 4 |
| 1.1.2. Кардіотонічні засоби неглікозидної природи..... | 13 |
| 1.2. Антигіпертензивні засоби..... | 16 |
| 1.2.1. Основні антигіпертензивні засоби..... | 17 |
| 1.2.1.1. β -Адреноблокатори..... | 17 |
| 1.2.1.2. Блокатори кальцієвих каналів..... | 23 |
| 1.2.1.3. Інгібітори ангіотензинперетворюювального ферменту..... | 28 |
| 1.2.1.4. Блокатори рецепторів ангіотензину II..... | 35 |
| 1.2.1.5. Діуретики..... | 38 |
| 1.2.2. Допоміжні гіпотензивні засоби..... | 40 |
| 1.2.2.1. Інгібітори вазопептидаз..... | 40 |
| 1.2.2.2. α -Адреноблокатори..... | 40 |
| 1.2.2.3. α -, β -Адреноблокатори..... | 42 |
| 1.2.2.4. Центральні α_2 -адреноміметики..... | 43 |
| 1.2.2.5. Гангліоблокатори..... | 45 |
| 1.2.2.6. Симпатолітики..... | 46 |
| 1.2.2.7. Міотропні спазмолітики..... | 48 |
| 1.2.2.7.1. <i>Активатори калієвих каналів</i> | 48 |
| 1.2.2.7.2. <i>Донатори оксиду азоту</i> | 49 |
| 1.2.2.7.3. <i>Різні міотропні засоби</i> | 49 |
| 1.2.2.8. Агоністи імідазолінових рецепторів..... | 50 |
| 1.2.2.9. Прямі інгібітори реніну..... | 51 |
| 1.2.3. Принципи комбінації антигіпертензивних препаратів..... | 52 |
| 1.2.4. Лікарські засоби для купірування гіпертензивних кризів..... | 54 |
| 1.3. Гіпертензивні засоби..... | 55 |
| 1.4. Протиаритмічні засоби..... | 59 |
| 1.4.1. Мембраностабілізуювальні засоби..... | 63 |
| 1.4.1.1. Протиаритмічні засоби IA-підкласу (хінідиноподібні засоби)..... | 63 |
| 1.4.1.2. Протиаритмічні засоби IB-підкласу..... | 65 |
| 1.4.1.3. Протиаритмічні засоби IC-підкласу..... | 66 |
| 1.4.2. Клас 2. β -Адреноблокатори..... | 68 |
| 1.4.3. Клас 3. Препарати, що уповільнюють реполяризацію..... | 69 |
| 1.4.4. Клас 4. Блокатори кальцієвих каналів..... | 71 |

| | |
|---|-----|
| 1.4.5. Різні засоби, що проявляють протиаритмічну активність..... | 72 |
| 1.4.6. Засоби для лікування брадіаритмій..... | 73 |
| 1.4.6.1. М-холіноблокатори..... | 73 |
| 1.4.6.2. Адреноміметики..... | 74 |
| 1.4.6.3. Глюкагон..... | 74 |
| 1.5. Засоби для лікування ішемічної хвороби серця (антиангінальні засоби)..... | 76 |
| 1.5.1. Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні й покращують його кровопостачання..... | 77 |
| 1.5.1.1. Органічні нітрати..... | 77 |
| 1.5.1.2. Блокатори кальцієвих каналів..... | 82 |
| 1.5.1.3. Активатори калієвих каналів..... | 83 |
| 1.5.1.4. Різні засоби..... | 84 |
| 1.5.2. Засоби, що зменшують потребу міокарда в кисні..... | 86 |
| 1.5.2.1. β -Адреноблокатори..... | 86 |
| 1.5.2.2. Брадикардичні препарати..... | 88 |
| 1.5.3. Засоби, що збільшують доставку кисню..... | 89 |
| 1.5.3.1. Міотропні коронаролітики..... | 89 |
| 1.5.3.2. Коронаролітики рефлекторної дії..... | 90 |
| 1.5.3.3. Енергозабезпечувальні засоби..... | 90 |
| 1.5.4. Принципи комплексної терапії інфаркту міокарда..... | 92 |
| 1.6. Гіполіпідемічні засоби..... | 94 |
| 1.6.1. Засоби, що знижують рівень холестерину в крові..... | 96 |
| 1.6.1.1. Статини (інгібітори синтезу холестерину)..... | 96 |
| 1.6.1.2. Інгібітори абсорбції холестерину із кишечника..... | 100 |
| 1.6.1.3. Секвестранти жовчних кислот..... | 100 |
| 1.6.1.4. Антиоксиданти..... | 101 |
| 1.6.2. Засоби, що зменшують рівень тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові..... | 103 |
| 1.6.2.1. Похідні фіброєвої кислоти..... | 103 |
| 1.6.3. Засоби, що зменшують рівень холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові..... | 104 |
| 1.6.3.1. Препарати ніотинової кислоти..... | 104 |
| 1.6.3.2. Ненасичені жирні кислоти..... | 105 |
| 1.6.3.3. Антикоагулянти..... | 106 |
| 1.6.4. Ангіопротектори..... | 107 |
| 1.7. Препарати для профілактики та лікування тромбозів..... | 108 |
| 1.7.1. Засоби, що пригнічують агрегацію тромбоцитів (антиагреганти)..... | 108 |

| | |
|--|-----|
| 1.7.1.1. Засоби, що пригнічують активність тромбоксанової системи..... | 110 |
| 1.7.1.1.1. Інгібітори циклооксигенази..... | 110 |
| 1.7.1.1.2. Інгібітори тромбоксансинтетази..... | 111 |
| 1.7.1.1.3. Блокатори тромбоксанових рецепторів..... | 112 |
| 1.7.1.2. Засоби, що підвищують активність системи простагліцинів..... | 112 |
| 1.7.1.3. Засоби, що пригнічують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів..... | 112 |
| 1.7.1.3.1. Блокатори АДФ P ₂ Y ₁₂ -рецепторів тромбоцитів (інгібітори АДФ-рецепторів тромбоцитів)..... | 112 |
| 1.7.1.3.2. Антагоністи глікопротеїнових рецепторів GP IIb/IIIa-тромбоцитів..... | 114 |
| 1.7.1.4. Засоби різного типу дії..... | 114 |
| 1.7.2. Засоби, що зменшують зсідання крові (антикоагулянти)..... | 115 |
| 1.7.2.1. Антикоагулянти прямої дії..... | 116 |
| 1.7.2.2. Антикоагулянти непрямої дії..... | 122 |
| 1.7.3. Засоби, що активують фібриноліз..... | 124 |
| 1.8. Тестові завдання для підготовки до ліцензійного іспиту «Крок-1»..... | 128 |
| Список використаної літератури..... | 153 |

Навчальне видання

**Висоцький Ігор Юрійович,
Глущенко Надія Володимирівна,
Храмова Раїса Андріївна**

**ФАРМАКОЛОГІЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ
НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ**

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки А. А. Качанової
Редактор Н. А. Гавриленко
Комп'ютерне верстання А. А. Качанової

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 9,3. Обл.-вид. арк. 9,2. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.