

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології

*О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, М. П. Красько,
І. М. Білай*

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ ТА РЕВМАТОЛОГІЇ

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

до практичних занять для підготовки фармацевта клінічного
на курсах підвищення кваліфікації (вторинна спеціалізація)
галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 226 «Фармація,
промислова фармація», спеціалізації «Фармація клінічна»

Запоріжжя
2024

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(Протокол №2 від 12.12.2024р.)*

Автори:

О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, М. П. Красько., І. М Білай.

Рецензенти:

С. Я. Доценко - д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хворб ЗДМФУ.

С. Д. Тржецинський - д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки ЗДМФУ

Крайдашенко О. В.

Клінічна фармація в кардіології та ревматології :
К78 навч.-метод. посіб. до практ. занять для підготовки
фармацевта клінічного на курсах підвищення кваліфікації
(вторинна спеціалізація) галузі знань 22 «Охорона
здоров'я», спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація», спеціалізації «Фармація клінічна» /
О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, М. П. Красько,
І. М. Білай. – Запоріжжя : [ЗДМФУ], 2024. – 165 с.

У навчально-методичному посібнику, відповідно до програми з клінічної фармції, на сучасному рівні представлені основні симптоми й синдроми патології серцево-судинної системи та паталогії сполучної тканини, «загрозливі» симптоми, які потребують корекції лікаря, етіологія, патогенез і клінічна картина захворювань серцево-судинної системи, сучасні підходи до медикаментозного лікування і профілактики цих патологічних станів. Дана порівняльна характеристика і клінічна фармакологія лікарських засобів для корекції патологічних станів.

Посібник призначений для курсантів циклів підготовки фармацевта клінічного, лікарів, фармацевтів.

УДК 615.2(075.8)

© Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О.,
Красько М.П., Білай І.М. 2024.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2024.

ЗМІСТ

Передмова	5
1. Клінічна фармація в кардіології. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях серцево-судинної системи.....	6
1.1. Атеросклероз	10
1.2. Ішемічна хвороба серця.....	12
1.3. Артеріальна гіпертензія.....	14
1.4. Гіпертонічна криза	18
1.5. Хронічна серцева недостатність	20
1.6. Порушення ритму	25
2. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця	38
2.1. Нітрати	41
2.2. Бета-адреноблокатори	43
2.3. Блокатори кальцієвих каналів.....	46
2.4. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	47
2.5. Статини.....	50
3. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування гіпертонічної хвороби	58
3.1. Діуретики	59
3.1.1. Сильнодіючі (петльові) діуретики	61
3.1.2. Тіазидні та сульфамідні діуретини	62
3.1.3. Інгібітори карбоангідрази	63
3.1.4. Калійзберігаючі діуретики	63
3.1.5. Інші калійзберігаючі діуретики	64
3.1.6. Антагоністи вазопресину	65
3.2. Бета-адреноблокатори	65
3.3. Антагоністи кальцію	68
3.4. Інгібітори АПФ.....	70
3.5. Блокатори рецепторів АТІІ	73
3.6. Блокатори альфа 1-адренорецепторів	74
3.7. Агоністи імідазолінових рецепторів	76
3.8. Алкалоїди раувольфії.....	77
3.9. Центральні альфа 2-агоністи.....	78
3.10. Прямі вазодилататори.....	79
3.11. Прямі інгібітори реніну	80

3.12. Медикаментозна терапія гіпертонічних кризів.....	81
4. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування хронічної серцевої недостатності, порушень ритму серця	89
5. Клінічна фармація в ревматології. Симптоми і синдроми при основних системних захворюваннях сполучної тканини та обмінно-дистрофічних захворюваннях суглобів	108
5.1. Гостра ревматична лихоманка	108
5.2. Системний червоний вовчак	109
5.3. Системна склеродермія	111
5.4. Остеоартроз.....	112
5.5. Ревматоїдний артрит.....	115
5.6. Подагра.....	118
6. Клінічна фармація в ревматології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія ЛП, які використовуються для лікування системних захворюваннях сполучної тканини та обмінно-дистрофічних захворюваннях суглобів	125
6.1.НПЗП	125
6.2. Глюкокортикостероїди	131
6.3. Базисні протизапальні лікарські засоби.....	134
6.4. Протиподагричні засоби.....	138
Приклади тестових завдань	156
Рекомендована література	165

ПЕРЕДМОВА

Головним стратегічним напрямком у розвитку охорони здоров'я у всьому світі є орієнтація всіх галузей медицини на потреби пацієнтів. Цей принцип закріплений у документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та є основою Програми дій з основних лікарських препаратів, затвердженої Європейським регіональним бюро ВООЗ.

Згідно з цією стратегією, роль фармацевта в системі охорони здоров'я радикально змінюється. Основною метою його професійної діяльності є не лише розширення асортименту та підвищення якості лікарських засобів на ринку, але й підвищення ефективності та безпеки лікування конкретного пацієнта. Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) вимагає від усіх практикуючих фармацевтів забезпечення належної якості фармацевтичної допомоги кожному пацієнту.

Поняття "фармацевтична допомога" передбачає, насамперед, активну співпрацю фармацевта з лікарем для збереження здоров'я та запобігання захворюванням серед населення. Фармацевт має обов'язок не лише забезпечувати пацієнта якісними ліками та медичними виробами, але й сприяти їх раціональному використанню. Для цього фармацевт повинен надати пацієнту повну інформацію про ліки, їх форми та особливості застосування, враховуючи вплив препарату на фармакодинамічні ефекти в залежності від віку, статі, захворювань нирок, печінки та інших факторів, а також можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами та харчуванням, а також можливі негативні наслідки для організму пацієнта.

Для забезпечення належної фармацевтичної допомоги необхідно, щоб фармацевт мав достатній рівень медичних знань, що дозволить йому взаємодіяти з лікарем на рівні "рівноправного терапевтичного партнерства", виконувати контрольну функцію щодо виявлення серед відвідувачів аптеки осіб з "тривожними" симптомами, які потребують обов'язкової консультації лікаря, а також надавати консультативну допомогу пацієнту під час придбання безрецептурних препаратів для самолікування.

1. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ. СИМПТОМИ І СИНДРОМИ ПРИ ОСНОВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Однією з найбільш актуальних проблем у сучасній медицині є питання серцево-судинних захворювань, які призводять до високої захворюваності та смертності в розвинених країнах світу.

Ця проблема перевершує захворювання раком, інфекційні хвороби та нещасні випадки. Лікування та профілактика серцево-судинних захворювань є ключовими напрямками у сучасній кардіології та клінічній фармації.

Для правильної консультації лікаря та пацієнта щодо застосування лікарських засобів для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань фармацевт повинен мати глибокі знання у галузі внутрішніх хвороб, фармакотерапії, клінічної фармації та кардіології.

Все вищезазначене підкреслює важливість цієї проблеми для сучасного фармацевта.

Задишка. Під задишкою маються на увазі видимі порушення глибини і частоти дихання, які супроводжуються суб'єктивними відчуттям нестачі повітря в легенях. Даний симптом може проявлятися як при фізичних навантаженнях, так і стані повного спокою.

Об'єктивними ознаками задишки є зміни частоти дихальних рухів, зазвичай прискорення його, участь в акті дихання допоміжних дихальних м'язів і ціаноз. У залежності від того, яка фаза дихання утруднена, розрізняють 3 типи задишки: інспіраторну, при якій важко вдихати, експіраторну, при якій важко видихати, і змішану, при якій утруднені дві фази дихання. При патології ССС задишка носить інспіраторний або змішаний характер. Причинами задишки може бути набряк легень, аритмії серця, хронічна серцева недостатність, ішемічна дисфункція лівого шлуночка, метаболічний ацидоз і бронхоспазм, зумовлений побічним впливом бета-адреноблокаторів.

У хворих з вираженою серцевою недостатністю і значними порушеннями гемодинаміки (застійними явищами) в малому колі кровообігу з'являються скарги на задишку, яка виникає або посилюється в лежачому положенні. Тоді хворий приймає вимушене положення з опущеними донизу нижніми кінцівками – ортопное.

Ціанозом називається синьо-фіолетове забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок, обумовлене зниженням перфузії периферичних тканин, сповільненням в них кровотоку, посиленою екстракцією кисню тканинами і збільшенням внаслідок цього концентрації відновленого гемоглобіну. Ціаноз на початкових стадіях захворювання відмічається, перш за все, на губах, кінчику носа, кінчиках вух і піднігтьових просторах (так званий периферичний ціаноз, або акроціаноз) і супроводжується похолоданням шкіри кінцівок (холодний ціаноз). Акроціаноз часто поєднується з трофічними порушеннями шкіри (сухість, лущення) і нігтів (ламкість, помутніння нігтів).

Серцебиття. Неприємне відчуття биття серця, внаслідок змін частоти, ритму або сили серцевих скорочень. Скарги на серцебиття можуть бути обумовлені наявністю серцевої недостатності, міокардиту, кардіосклерозу, екстрасистолічної аритмії, при цьому в момент появи екстрасистол хворий відчуває поштовх, а потім, в період компенсаторної паузи, з'являється відчуття «завмирання» в ділянці серця, часто супроводжується головокружінням, епізодами пароксизмальної тахікардії (в даному випадку хворий скаржиться на раптову появу і таке ж раптове припинення приступу серцебиття), наявністю пароксизмальної або постійної форми фібриляції передсердь (у даному випадку хворий відчуває неритмічне серцебиття).

Головний біль. Найчастіше зустрічається при артеріальній гіпертензії, може тривати упродовж декількох днів або місяців. Особливо виснажливим є тупий біль голови зранку після сну. Його локалізація може бути різною: у потилиці, скронях, лобовій чи тім'яній ділянках.

Запаморочення – це неспецифічний симптом, який часто зустрічається при захворюваннях ССС і є наслідком порушення тонусу судин і розладів

мозкового кровообігу. Він супроводжує артеріальну гіпер- чи гіпотензію, вади серця, аритмії. Хворим здається, що земля «втікає з-під ніг». Частими причинами запаморочень може бути прийом вазодилататорів (більшість антиангінальних), діуретиків (за рахунок зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК); у даних випадках запаморочення носить постуральний (ортостатичний) характер.

Спазм мозкових судин проявляється шумом у вухах, який спочатку непостійний, а у подальшому набуває постійного характеру (склерозування судин).

Захворювання ССС супроводжують такі синдроми: ***больовий, сечовий, синдром аритмії, синдром перемежованої кульгавості, набряковий, серцевої астми, судинної недостатності.***

Больовий синдром виникає при ішемії міокарда. З'являється нападоподібний стискаючий біль за грудиною або в ділянці серця під час фізичного чи психоемоційного навантаження, який часто іррадіює в ліву руку, лопатку, нижню щелепу, утримується 1-3 хвилини або довше після припинення навантаження або прийняття 1-2 таблеток нітрогліцерину або іншого антиангінального засобу.

Сечовий синдром зустрічається при реноваскулярній гіпертензії, застійній серцевій недостатності і включає такі зміни в сечі: зменшення кількості виділеної сечі – олігоурія; наявність білка в сечі – протеїнурія; поява циліндрів у сечі – циліндрурія; збільшення кількості еритроцитів - гематурія.

Синдром аритмії порушення частоти або послідовності його скорочень. Причини серцевих аритмій різноманітні: патологія ССС (ГІМ, вади серця, ГХ, міокардит та ін.), токсична дія ЛЗ (наркозні, серцеві глікозиди та ін.), отруєння отрутами (бактерійні токсини, окисел вуглецю та ін.), патологія ендокринної системи (дифузний токсичний зоб та ін.), електролітні порушення (гіпо-, гіперкаліємія та ін.), органічні ураження центральної і вегетативної нервової системи (черепномозкова травма, пухлини мозку, порушення мозкового кровообігу). У ряді випадків порушення ритму і провідності можуть виникати у практично здорових осіб при психоемоційній напрузі, неврозах.

Механізми порушення ритму серця полягають:

- в порушенні утворення імпульсу (порушення автоматизму синусового вузла, аномальний автоматизм і тригерна активність);
- в циркуляції хвилі збудження (r -entry);
- в порушенні проведення імпульсу;
- поєднання цих змін.

Синдром перемежованої кульгавості – це спастичне скорочення м'язів однієї або обох кінцівок з різким болем. Під час ходи з'являються відчуття оніміння ніг, повзання мурашок, біль в ногах, який змушує хворого зупинитись, і пов'язаний з атеросклерозом артерій нижніх кінцівок.

Набряковий синдром характерний для серцевої недостатності. Набряки з'являються на стопах, гомілкях (в міру прогресування захворювання набряки поширюються на ділянку стегон, мошонки, нижньої частини живота, поперека), спочатку ввечері, потім вони стають постійними, розміщуються симетрично; шкіра в ділянці набряків гладка, блискуча, спочатку м'яка, при тривалому існуванні набряків шкіра стає щільною, при натисканні пальцем залишають глибоку ямку, яка поступово згладжується, поєднуються із акроціанозом і похолоданням шкіри.

Серцевою астмою називають приступи різко вираженої задишки, які виникають у більшості хворих уночі, свідчать про значне зниження скоротливої функції міокарда лівого шлуночка і виражений застій в легенях (гостра лівошлуночкова недостатність, при хронічній серцевій недостатності). Серцева астма супроводжується відчуттям нестачі повітря, страху смерті.

Судинна недостатність виникає при порушенні нормального співвідношення між ємкістю судинного русла і ОЦК. Вона розвивається при крововтратах, зневодненні організму чи зниженні судинного тону. Тоді порушується розподіл крові в організмі, розширюються дрібні артерії та вени, зменшується приплив крові до серця, головного мозку. Судинна недостатність, як правило, виникає гостро і проявляється непритомністю, колапсом чи шоком.

Дисліпопротеїнемія – це синдром, що супроводжує ряд захворювань

серцево-судинної системи (атеросклероз, ішемічну хворобу серця з її клінічними варіантами – стенокардія, інфаркт міокарда тощо, гіпертонічну хворобу), і характерний порушеннями ліпідного обміну і транспортних систем холестерину. При цьому порушується співвідношення між тригліцеридами і холестерином, холестерином ліпопротеїдів низької й високої щільності.

Артеріальна гіпертензія може бути симптомом, тобто ознакою, наприклад, хронічного чи гострого гломерулонефриту, пухлини надниркових залоз – феохромоцитомі і.т.п., а може бути самостійною хворобою – гіпертонічною хворобою або есенціальною гіпертензією. Характерною рисою синдрому артеріальної гіпертензії є підвищення артеріального тиску (систоличного більше 140 мм рт. ст. або діастолічного більше 90 мм рт. ст.).

1.1. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз – хронічне вогнищеве ураження стінки артерій з накопиченням у ньому апопротеїн-В-вмісних ліпопротеїнів і холестерину, реактивним розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок, що звужує просвіт судин, наступним їх розривом, утворенням виразок, тромбозом, кальцинозом.

Атеросклероз не вважають самостійним захворюванням. Клінічно він виявляється загальними і/або місцевими розладами кровообігу (частина з них виділена в самостійні нозологічні форми).

Найчастіше атеросклерозний процес розвивається в аорті, стегнових, підколінних, гомілкових, вінцевих (коронарних), внутрішній і зовнішній сонних артеріях і артеріях мозку.

Ускладнення атеросклерозу обумовлюють: 1/2 всіх смертельних випадків серед населення; 1/3 смертельні випадки у осіб у віці 35 – 65 років.

Існує три гіпотези, що пояснюють виникнення атеросклерозу:

- *ліпідна* - припускають, що залишки ліпопротеїнів (ЛП), багатих тригліцеридами (ТГ), захоплюються макрофагами. Це призводить до формування ранніх проявів атеросклерозного процесу (стадія ліпідних смужок).

Тривале перебування ЛПП в ендотелії супроводжується пошкодженням цих клітин, що в свою чергу приводить до відкладення ліпідів в позаклітинному просторі. Пошкодження ендотелію і подальше прогресування атеросклерозних змін сприяє утворенню фіброзної бляшки;

- *хронічного пошкодження ендотелію* - вважають, що такі чинники, як порушення кровотоку, збільшення концентрації холестерину (ХС) в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ), токсичні й інфекційні агенти (віруси, бактерії, хламідії), високий зміст гомоцистеїну призводять до пошкодження ендотелію. Це веде до розвитку хронічного запалення із залученням макрофагів, Т-лімфоцитів, тромбоцитів і гладком'язових клітин;

- *моноклональна або непласична* ґрунтується на припущенні, що в основі атерогенезу лежить мутація одного або багатьох генів, регулюючих клітинний цикл. Це призводить до проліферації гладком'язових клітин судинної стінки. Змінені гладком'язові клітини запускають атеросклерозний процес.

Фенотипи гіперліпідемій:

■ I (частота до 1%) – дуже високий зміст ТГ із-за збільшення концентрації хіломікронів;

■ IIa (частота до 10%) – високий вміст ХС в ЛПНЩ;

■ IIb (частота до 40%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПНЩ і ЛПДНЩ;

■ III (частота до 1%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПНЩ і ЛПВЩ;

■ IV (частота до 45%) – високий вміст ТГ в ЛПДНЩ;

■ V (частота до 5%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПДНЩ і хіломікронах.

При враженні в'язцевих артерій може виникнути клінічна картина стенокардії, інфаркту міокарда або наступити раптова серцева смерть.

При враженні артерій мозку виникають транзиторні ішемічні атаки або інсульт.

Враження артерій нижніх кінцівок призводить до перемежаючої кульгавості і ганґрени.

Враження ниркових артерій приводить до стійкої артеріальної гіпертензії (вторинної).

При враженні брижових артерій з'являються симптоми ішемії кишечника.

Позасудинні прояви атеросклерозного процесу:

Ксантоми – горбисті утворення в області суглобів і сухожиль, обумовлені відкладенням ХС.

Ксантелазми – плями на шкірі різної форми, жовтувато-оранжевого кольору, що часто підносяться, обумовлені відкладенням ХС і ТГ.

Сенільна дуга – смужка жовтуватого кольору по краю рогівки

1.2. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ (ІХС)

ІХС - захворювання, обумовлене невідповідністю між потребою міокарду в кисні і його доставкою, що приводить до порушення функцій серця.

У 95% випадків причиною ІХС є атеросклерозний процес, який приводить до звуження просвіту коронарних судин. ІХС – є одним з найпоширеніших захворювань в економічно розвинених країнах і в Україні. ІХС – одна з провідних причин смертності й інвалідизації населення.

КЛАСИФІКАЦІЯ ІХС

1. Раптова коронарна смерть

1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією.

1.2. Раптова коронарна смерть (летальний кінець). У разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого інфаркту міокарда.

2. Стенокардія

2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням I-IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів).

2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно-інтактних судинах (кардіальний синдром Х).

2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала).

3. Нестабільна стенокардія

3.1. Стенокардія, яка виникла вперше.

3.2. Прогресуюча стенокардія.

3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб).

4. Гострий інфаркт міокарда

4.1. Гострий ІМ з наявністю патологічного зубця Q.

4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця Q.

4.3. Гострий субендокардіальний ІМ

4.4. Гострий ІМ (невизначений).

4.5. Рецидивуючий ІМ (від 3 до 28 діб).

4.6. Повторний ІМ (після 28 діб).

4.7. Гостра коронарна недостатність.

4.8. Ускладнення гострого ІМ зазначаються за часом їх виникнення (гостра серцева недостатність (I-IV класи за Кіліпом), порушення серцевого ритму та провідності, розрив серця, тромбоемболії різної локалізації, тромбоутворення в порожнинах серця, гостра аневризма серця, синдром Дресслера, епістенокардитичний перикардит, постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб).

5. Кардіосклероз

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням форми та стадії СН, характеру порушення ритму і провідності, кількості перенесених інфарктів, їх локалізації та часу виникнення.

5.1.2. Аневризма серця хронічна.

5.2. Дифузний кардіосклероз із зазначенням форми і стадії ХСН, порушення ритму та провідності.

6. Безбольова форма ішемічної хвороби серця

Звуження просвіту коронарних артерій в результаті атеросклерозного процесу на 50 – 75% створює умови для виникнення невідповідності між доставкою кисню міокарду і його потребою. При фізичному і психоемоційному навантаженні збільшується робота серця і зростає потреба міокарда в кисні. Через звужені коронарні судини збільшити доставку кисню стає неможливим. Основна причина нестабільної стенокардії – розрив атеросклеротичної бляшки,

що провокує утворення тромбу з неповним закриттям просвіту судини.

Спонтанна стенокардія (спокою, варіантна, особлива, Принцметала) виникає в результаті спазму коронарних артерій (частіше вночі, в стані спокою). Вазоспастична стенокардія є результатом порушення співвідношення констрикторних і ділататорних механізмів в коронарних артеріях.

Напад стенокардії виявляється частіше болем за грудиною, але біль може бути у лівій ділянці серця. Характер болю: давлючий, стискаючий, пекучий. Частіше біль носить виражений характер і супроводжується відчуттям страху смерті. Біль може пройти самостійно в результаті припинення фізичного навантаження, або прийому валідолу, або нітрогліцерину. Тривалість нападу від 1 до 15 хвилин. Найбільш розповсюджені шляхи іррадіації болю – під ліву лопатку, у ліву щелепу, у ліву руку.

Прогноз відносно нападів стенокардії «кожен напад стенокардії – це потенційний інфаркт міокарду».

1.3. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Артеріальна гіпертензія – стан, при якому систолічний АТ складає 140 мм.рт.ст. і вище і/або діастолічний АТ 90 мм.рт.ст. і вище за тієї умови, що це значення набуто в результаті як мінімум трьох вимірювань, проведених в різний час на тлі спокійної обстановки, а хворий цього дня не приймав ЛЗ, що змінюють АТ.

Розділяють:

Первинну АГ, коли відсутня явна причина появи АГ. Таку АГ називають есенціальною гіпертензією або гіпертонічною хворобою (ГХ). ГХ складає 95 – 97% випадків АГ, що виявляються. Діагноз ГХ встановлюють тільки методом виключення вторинної АГ.

Вторинну АГ, коли причина АГ відома, тобто АГ є симптомом іншого захворювання. Є близько 50 захворювань, які можуть привести до АГ. Це захворювання нирок (пієлонефрит), ендокринної системи (пухлина надниркових) і ін. На вторинну АГ доводиться 3 – 5% всіх випадків виявлення АГ.

Ізольована систолічна АГ діагностується при рівні систолічного АТ вище 140 мм.рт.ст. і діастолічного АТ нижче 90 мм.рт.ст. (зустрічається частіше у осіб літнього віку).

ГХ страждають більше 25 - 30% дорослого населення. З віком поширеність ГХ збільшується і досягає 50 – 65% у осіб старше 65 років. До 50-річного віку ГХ частіше буває у чоловіків, а після 50 років – у жінок.

Етіологія. Етіологічний фактор гіпертонічної хвороби залишається невідомим. Вважають, що безпосередньою причиною захворювання є нервово-психічне перенапруження центральної нервової системи (кора, гіпоталамус, довгастий мозок), які регулюють тонус судин. Дисфункція вищих центрів судинної регуляції спричинена короточасними або тривалими нервовими негативними впливами (хвилювання, емоційні стреси, надмірне розумове навантаження тощо).

Виникненню гіпертонічної хвороби сприяє цілий ряд чинників, які називають чинниками ризику - це обтяжена спадковість (у 60-80 % хворих), фах (вчителі, керівники, лікарі, науковці, водії тощо), ожиріння, зловживання кухонною сіллю, гіподинамія, паління, атеросклероз, вікова перебудова ендокринної системи. В останні роки до чинників ризику відносять також такі як шум, забруднення навколишнього середовища, жорсткість води.

Патогенез. У патогенезі гіпертонічної хвороби основну роль відіграють наступні фактори: неврогенні, гуморальні, порушення водно-сольового обміну, гемодинамічні зміни.

Під впливом емоційних перевантажень в корі головного мозку виникають зміни у співвідношенні між процесами збудження і гальмування. Патологічні імпульси з кори головного мозку передаються до гіпоталамуса. Судинорухові імпульси, що зароджуються в гіпоталамусі, досягають довгастого мозку, потім через симпатичні нервові шляхи - судин, зумовлюючи посилення рухового компоненту тонусу судин. Основними медіаторами, які забезпечують передачу цих імпульсів і які викликають вазоконстрикторний ефект, є катехоламіни (адреналін і особливо норадреналін), а також серотонін.

Далі крім неврогенного механізму можуть додатково (послідовно) включатися також інші механізми, які підвищують артеріальний тиск, зокрема гуморальні.

Перш за все має значення нирковий фактор, який пов'язаний з ішемією нирок. Ішемія нирок, що виникає внаслідок звуження артеріол, стимулює синтез юктагломерулярним апаратом клубочків реніну, який у крові перетворюється в ангіотензин I. Під впливом конвертуючого ферменту крові ангіотензин I перетворюється в ангіотензин II - найсильніший з усіх відомих нині пресорних агентів. Крім того, ангіотензин II стимулює секрецію гормону кори наднирників-альдостерона, який викликає затримку в організмі натрію (через підвищену реабсорбцію його з первинної сечі на всьому протязі каналців) і посилює виділення калію. Накопичення в стінці артеріол натрію викликає затримку рідини і призводить до її набрякового набухання і звуження, що в свою чергу сприяє підвищенню артеріального тиску. Через підвищену концентрацію іонів натрію та кальцію в стінці судин збільшується чутливість її до різних пресорних впливів - нервових і гуморальних (катехоламіни, вазопресин, ангіотензин II).

Суттєву роль в патогенезі гіпертонічної хвороби відіграє система депресорних гуморальних чинників, які активуються під час спазму судин і підвищення артеріального тиску. До депресорних гуморальних чинників належать кініни, простагландини, гістамін тощо. На ранніх стадіях гіпертонічної хвороби активація депресорної системи розцінюється як компенсаторна реакція організму у відповідь на спазм судин і підвищення артеріального тиску. В міру прогресування захворювання активність цієї системи поступово знижується. Важливе значення має також зниження чутливості барорецепторів дуги аорти.

Клініка

Клініка гіпертонічної хвороби досить різноманітна, тому що вона залежить від форми та стадії захворювання.

Основні скарги

Початок гіпертонічної хвороби переважно поступовий і непомітний. Тривалий час самопочуття хворих може залишатися задовільним і тільки

випадково під час вимірювання артеріального тиску в них виявляється його підвищення. Пізніше більшість хворих періодично скаржаться на головний біль, тяжкість у голові, шум у вухах, зниження працездатності, дратівливість, безсоння, загальну слабкість. Згодом, коли підвищення артеріального тиску стає стабільним і більш значним, у хворих виникає задишка під час фізичного навантаження, біль у ділянці серця (часто стенокардичного характеру), серцебиття, головний біль стає більш інтенсивним і частими. Може виникати погіршення зору, миготіння темних “мушок” перед очима.

При довготривалому або злоякісному перебігу захворювання, розвиваються явища серцевої недостатності, хворі скаржаться на виражену задишку, яка може проявлятися також типовими нападами серцевої астми (обумовлено недостатністю лівого шлуночка).

Обстеження хворого на артеріальну гіпертензію

Обов’язкове обстеження повинне проводитися всім хворим із підвищеним АТ для визначення генезу гіпертензії (первинна чи вторинна), оцінки стану органів-мішеней та факторів ризику. Воно складається:

- 1) з анамнезу,
- 2) фізикального обстеження,
- 3) лабораторно-інструментального обстеження:
 - вимірювання АТ на обох руках;
 - вимірювання АТ на ногах;
 - аускультация серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій;
 - аналіз крові загальний;
 - аналіз сечі загальний;
 - рівень креатиніну в плазмі крові з розрахунком кліренсу креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації;
 - рівень калію та натрію в плазмі крові;
 - рівень цукру в плазмі крові;
 - рівень холестерину та тригліцеридів у плазмі крові;
 - реєстрація ЕКГ;

- офтальмоскопія очного дна;
- ультразвукове дослідження серця та нирок.

Характерною об'єктивною ознакою ураження судин при гіпертонічній хворобі є зміни очного дна. Визначаються звужені і звивисті артерії сітківки, розширення вен, симптом Салюса (феномен перехрестя-вени сітківки після перехрестя з артерією відхиляються), геморагії, дегенеративні ділянки сітківки і соска зорового нерва, інколи відшарування сітківки і набряк або атрофія зорового нерва з втратою зору (зміни на очному дні корелюють з тяжкістю гіпертензії).

Під час рентгенологічного дослідження виявляють артеріальну конфігурацію серця. Аорта подовжена, ущільнена і розширена.

На ЕКГ виявляються ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, нерідко в поєднанні з явищами хронічної коронарної недостатності.

При ехокардіографії спостерігається концентрична або ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

1.4. ГІПЕРТОНІЧНА КРИЗА

У будь-якій стадії гіпертонічної хвороби може розвинути гіпертонічна криза, появі якої можуть сприяти різноманітні чинники: нервові перенапруження, негативні емоції, зміна метеорологічних умов тощо.

Гіпертонічна криза характеризується раптовим підвищенням артеріального тиску, яке супроводжується сильним головним болем, запамороченням, відчуттям жару або, частіше, ознобом, пітливістю, серцебиттям, нерідко виникає біль у ділянці серця, нудота, блювота, розлади зору тощо. Під час кризи хворі збуджені, перелякані або в'ялі, сонливі, загальмовані; можуть непритомніти, інколи розвиваються парестезії, розлади чутливості і рухові порушення.

Ускладнення гіпертонічної хвороби та гіпертонічної кризи

Внаслідок тривалого перевантаження міокарда, особливо лівого шлуночка, зумовленого підвищенням артеріального тиску, може виникнути серцева недостатність. Нерідко вона проявляється гостро у вигляді нападів серцевої

астми або набряку легень, частіше розвивається хронічна недостатність кровообігу. У пізніх стадіях гіпертонічної хвороби, внаслідок розвитку дистрофічних змін у міокарді у хворих можуть спостерігатися симптоми недостатності правих відділів серця.

У хворих на гіпертонічну хворобу при супутньому стенозуючому коронаросклерозі артеріальна гіпертензія часто ускладнюється гострою коронарною недостатністю з розвитком стенокардії та інфаркту міокарда, можуть виникати порушення серцевого ритму та провідності.

У хворих на гіпертонічну хворобу спостерігаються патологічні зміни з боку нирок. На початку захворювання вони спричиняються зниженням ниркової течії крові внаслідок спастичного звуження судинного русла. В результаті порушення ниркового кровообігу можуть відзначатися незначна альбумінурія і поодинокі еритроцити в сечі. Наявність у хворих на гіпертонічну хворобу виражених альбумінурії, гематурії, ознак ниркової недостатності (гіпостенурія, ніктурія, поліурія) свідчить про первинно зморщену нирку.

Одним з найважчих ускладнень гіпертонічної кризи є гостре порушення мозкового кровообігу внаслідок чого розвиваються інсульт та гостра гіпертонічна енцефалопатія. Досить часто гіпертонічні кризи супроводжуються носовими кровотечами.

Ускладнення гіпертензивних кризів

1. Інфаркт міокарда.
2. Інсульт.
3. Гостра розшаровуюча аневризма аорти.
4. Гостра недостатність лівого шлуночка.
5. Нестабільна стенокардія.
6. Аритмії (пароксизми тахікардії, миготливої тахіаритмії, шлуночкова екстрасистолія високих градацій).
7. Транзиторна гіпертензивна енцефалопатія.
8. Кровотеча.

Перебіг. Частіше гіпертонічна хвороба має повільно прогресуючий перебіг

(доброякісна гіпертензія), рідше хвороба характеризується злоякісним швидко прогресуючим перебігом (злаякісна гіпертензія). Злаякісна форма найчастіше зустрічається у людей молодого віку. Вона починається гостро і швидко прогресує та закінчується смертю протягом 2-3 років.

1.5. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ (ХСН) є термінальною стадією різних захворювань серця і характеризується виснаженням резервних можливостей міокарду і системних компенсаторних механізмів. Прогноз хворих з ХСН як і раніше залишається одним з найгірших. Щорічна смертність від ХСН зросла з 1970 року більш ніж в 4 рази; захворюваність протягом 30 років життя прогресивно зростає в популяції з 1% у віковій групі 50-59 років до 10% в групі 80-89 років. Дані Флемінгемського дослідження свідчать про те, що 5-річна смертність хворих з ХСН (з урахуванням початкових стадій) у всій популяції залишається неприпустимо високою і складає 65% для чоловіків і 47% для жінок. У останнє десятиліття відмічена тенденція до зниження смертності й поліпшення виживання хворих з ХСН, що пояснюють впровадженням в практику лікування нових груп лікарських засобів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і бета-адреноблокаторів.

Найбільш частими причинами розвитку ХСН є:

1. Хронічна ішемічна хвороба серця;
2. Інфаркт та післяінфарктний кардіосклероз;
3. Артеріальні гіпертензії;
4. Ревматичні або природжені вади серця, інфекційний ендокардит;
5. Кардіоміопатії.

Патогенез. Погляди на патогенез ХСН зазнали істотних змін в 80-90-і роки, що визначило значне переосмислення тактики фармакотерапії при ХСН. Нейрогормональна модель дозволила подолати суперечності і недоліки попередніх концепцій патогенезу. Уявлення про гіперактивацію різних ланок нейрогормональної системи в умовах ХСН є основним в даній моделі. Вважають,

що в патогенезі ХСН грають провідну роль симпатoadреналова система (САС) і ренін-ангіотензинова система (РАС), а також система передсердного натрійуретичного фактору.

Активация САС і РАС при ХСН носить компенсаторний характер і спрямована на підтримку адекватного кровообігу життєважливих органів (в першу чергу мозку). Активация цих систем виявляється в наступному: підвищення ЧСС і скоротливості міокарду - для забезпечення насосної функції серця; вазоконстрикція артеріол – для підтримки АТ в умовах пониженого серцевого викиду (СВ); веноконстрикція – для забезпечення венозного повернення і підвищення тиску наповнення серця і серцевого викиду через механізм Франка-Старлінга. Проте, при ХСН в умовах тривалої активації САС і РАС, відбувається ряд змін, які нівелюють позитивні моменти активації цих систем, а саме - серце значною мірою втрачає можливість адекватно реагувати на ендо- і екзогенні катехоламіни, що приводить до порушення скоротливої функції серця при ХСН у відповідь на бета-рецепторну стимуляцію. Окрім цього, виникає надмірна загибель кардіоміоцитів (за рахунок їх некрозу і апоптозу), провокація ішемії міокарду (незалежно від стану коронарного русла) і порушення серцевого ритму. З екстракардіальних ефектів гіперактивації САС необхідно відзначити стимуляцію секреції реніну, що приводить до підвищення активності РАС.

Надмірна активация САС і РАС визначає розвиток набрякового синдрому (за рахунок затримки натрію і води), а також сприяє погіршенню існуючих гемодинамічних порушень (за рахунок додаткової вазоконстрикції артерій і вен). Зростання перед- і постнавантаження, а також спазм коронарних артерій провокують ішемію міокарду. Збільшення вмісту норадреналіну і АТ II ініціюють некроз і апоптоз кардіоміоцитів, а це веде до ремоделювання серця і погіршення перебігу ХСН.

У пацієнтів з ХСН можна виділити наступні симптоми:

Задишка – це (суб'єктивне сприйняття хворим) відчуття утруднення дихання або бракування повітря. Об'єктивним еквівалентом задишки слід вважати тахіпное (почастішання дихання більше 18 в 1 хв), поверхнєве дихання,

порушення регулярності дихання. На ранніх стадіях ХСН задишка спостерігається тільки під час фізичної активності. При прогресі ХСН задишка з'являється при менших навантаженнях, а потім зберігається навіть в стані спокою. Подальше наростання ХСН (частіше при прогресі лівошлуночкової недостатності) виявляється такими симптомами як ортопное, пароксизмальна нічна задишка, набряк легенів.

Ортопное – задишка, що виникає в положенні лежачи, вимушує хворого приймати вимушене (напівсидяче) положення. При прогресі ХСН ортопное може настільки посилюватися, що хворий вимушений всю ніч проводити сидячи.

Пароксизмальна нічна задишка – напад задухи, який розвивається у спокої, вночі, під час сну, який ще називають серцевою астмою. При нападі пароксизмальної нічної задишки хворий прокидається від задухи раптово через 2-5 годин після засипання.

Кашель, безсоння - ці прояви застою в малому крузі кровообігу бувають еквівалентами ортопное і пароксизмальної нічної задишки. Кашель (сухий або з виділенням густої слизистої мокротини) виникає при переході в горизонтальне положення, частіше вночі.

Інтерстиціальний набряк легенів. З появою у хворого таких симптомів, як ортопное і пароксизмальна нічна задишка, можна запідозрити розвиток інтерстиціального набряку легенів.

Альвеолярний набряк легенів – найбільш важке ускладнення лівошлуночкової серцевої недостатності. Набряк легенів викликає у хворих страх смерті, виражений неспокій, паніку.

Передвісниками набряку легенів бувають відчуття хворим наростаючого опору диханню разом із загальною слабкістю, нудотою. Надалі явища швидко зростають: хворий займає положення сидячи, дихання прискорюється, шкірні покриви стають вологими, з'являється або посилюється ціаноз. Поступово зростає частота дихальних рухів, в яких бере участь допоміжна мускулатура, розширюються міжреберні проміжки, надключичні області. Дихання стає гучним, з'являються чутні на відстані хрипи, що клекочуть. З'являється кашель,

часто з виділенням пінявої рожево-кров'яної мокроти.

Типовий для ХСН розвиток **ціанозу** (або акроціанозу). Особливо добре видно ціанотичне (синюшне) забарвлення щік, крил носа, вушних раковин, губ. Причина ціанозу – гіпоциркуляція.

Розширення яремних вен впродовж всієї довжини в горизонтальному положенні хворого указує на утруднення відтоку, який характерний для правошлуночкової або тотальної ХСН. Це стає ще очевиднішим, якщо розширення вен зберігається під час переходу хворого з горизонтального положення у вертикальне.

Набряки – один з важливих симптомів правошлуночкової і тотальної ХСН. Набряки на ногах з'являються як правило вечірньої пори, при початкових стадіях ХСН до ранку зникають, при наростанні ХСН – зберігаються протягом дня і посилюються увечері.

Синдром серцевої кахексії. При важкій серцевій недостатності можна спостерігати значну втрату ваги і розвиток кахексії.

Церебральні симптоми. При важкій ХСН, особливо у пацієнтів з церебральним атеросклерозом, артеріальною гіпоксемією і зниженням церебрального кровообігу, спостерігаються зміни психічного стану, знижується інтелект, утрудняється концентрація уваги, знижується пам'ять, з'являються головні болі, безсоння і підвищена тривожність.

Неспецифічними, але частими симптомами ХСН є стомлюваність і слабкість. Ці симптоми обумовлені зниженням перфузії скелетних м'язів.

Клінічні стадії: I, IIА, IIБ, III. СН I, СН IIА, СН IIБ, СН III відповідають стадіям недостатності кровообігу по класифікації М.Д.Стражеско і В.Х.Василенко.

- I стадія: виявляється вираженою синусовою тахікардією і задишкою, що виникають при фізичному навантаженні, які тривають довше ніж у здорової людини, яка виконує таку саму роботу.

- II А стадія: окрім посилення тахікардії і задишки у хворого з'являються такі ознаки, як акроціаноз, застійні вологі хрипи в нижніх відділах обох легень,

збільшення печінки, набряклість на стопах і щиколотках обох ніг. Всі ці явища нарастають в кінці дня, але зникають після нічного відпочинку.

- II Б стадія: інтенсивна задишка турбує хворого навіть при невеликій фізичній або емоційній напрузі; з'являється ортопноє, в легенях зберігаються ознаки хронічного венозного застою, вологі хрипи набувають стійкого і поширенішого характеру, розширюються яремні вени, печінка збільшується і стає щільною, набряки розповсюджуються на гомілки, стегна, визначається випіт у плевральних порожнинах. Усі ці ознаки зберігаються після нічного відпочинку, але можуть трохи зменшуватися.

- III стадія: важка задишка у спокої, ортопноє, нічна пароксизмальна задишка, інтерстиціальний і альвеолярний набряк легень, гідроторакс, гідроперикард, різке розширення яремних вен, збільшення печінки, анасарка, асцит, виражена олігурія. Іноді виділяють фазу III стадії - синдром серцевої кахексії.

Функціональний клас кардіологічних пацієнтів визначається за критеріями, запропонованими Нью-Йоркською Кардіологічною Асоціацією (New York Heart Association - NYHA). Відповідно цій класифікації виділяють наступні 4 класи ХСН:

- Клас I – відсутність обмеження фізичної активності. У пацієнтів із захворюванням серця звичайний ступінь фізичної активності не викликає появи таких симптомів, як стомлюваність, задишка, серцебиття.

- Клас II – помірне обмеження фізичної активності. В стані спокою самопочуття пацієнтів із захворюванням серця не змінюється. При звичайній фізичній активності виникають стомлюваність, задишка, серцебиття або стенокардія.

- Клас III – значне обмеження активності. У пацієнтів із захворюванням серця в стані спокою скарги відсутні, при фізичній активності меншого рівня, чим звичайний, розвиваються порушення самопочуття у вигляді задишки, стомлюваності, серцебиття.

- Клас IV – неможливість переносити будь-яку фізичну активність без

відчуття дискомфорту. Симптоми у пацієнта із захворюванням серця є навіть в стані спокою. При будь-якій фізичній активності відчуття дискомфорту збільшується.

1.6. ПОРУШЕННЯ РИТМУ

На сьогоднішній день медицина розрізняє кілька десятків аритмій, всі вони супроводжуються практично однаковими проявами. Але практично завжди симптоми аритмії це уражень або почастищення ритму серцевих скорочень, їх нерегулярність. Розрізняють декілька груп аритмій в залежності від порушень роботи серця. Це порушення автоматизму, порушення збудливості, провідності і змішана група.

Порушення ритму можуть бути двох видів уражень – *брадикардія*, і почастищення – *тахікардія*. У першому випадку присутні такі симптоми аритмії як загальна слабкість, запаморочення, задишка, потемніння в очах, швидка стомлюваність, стан близький до втрати свідомості, або короточасна втрата свідомості. При тахікардії відчувається прискорене серцебиття, задишка, загальна слабкість, швидка стомлюваність. Деякі види тахікардій ведуть до клінічної смерті, тому потрібно бути гранично уважним при прояві таких симптомів.

Синусова тахікардія – Збільшення частоти серцевого ритму від 90 до 150-180 ударів на хвилину. Обумовлено почастищення підвищенням автоматизму синусового вузла, при якому імпульси виникають з більшою частотою. У здорових людей це часто пов'язано з фізичним навантаженням, емоційною напругою, прийомом деяких ліків, кофеїну, алкоголю, нікотину. Нормальним вважається тимчасове почастищення при анемії, підвищенні температури, артеріальної гіпотензії та інших захворюваннях. У разі стійкого збільшення частоти серцевого ритму вище 100 ударів на хвилину, незалежно від стану неспання і спокою протягом трьох місяців його розцінюють як захворювання. При діагностиці ЕКГ спостерігається тільки збільшення ритму, і немає інших відхилень.

Найчастіше захворювання зустрічається у молодих жінок. Вважається, що

захворюванню сприяє підвищення тонуру симпатичної нервової системи.

Синусова брадикардія – зменшення частоти серцевого ритму нижче 60 ударів за хвилину. За своєю природою таке зменшення не є патологією, часто зустрічається у здорових людей, особливо добре тренуваних фізично. Але у випадку якщо виявляються такі симптоми аритмії як запаморочення, задишка, потемніння в очах, втрата свідомості її розцінюють як захворювання.

Виникнення брадикардії може бути пов'язано з інфарктом міокарда, підвищенням внутрішньочерепного тиску, гіпотиреозом, вірусними захворюваннями. Основною причиною вважається первинне ураження синусового вузла внаслідок підвищеного тонуру парасимпатичної нервової системи.

Синусова аритмія – ритм серцебиття, при якому чергуються періоди збільшення та зменшення ЧСС. Частіше зустрічається дихальна аритмія, при якій частота збільшується на вдиху і зменшується на видиху. Захворювання обумовлене нерівномірним виникненням імпульсу, що пов'язано з коливаннями тонуру блукаючого нерву, а також змінами кровонаповнення серця при диханні. Часто виникає як супутнє захворювання при нейроциркуляторної дистонії і різних інфекційних захворюваннях.

При діагностиці на ЕКГ відзначаються тільки періодичне вкорочення і подовження інтервалів RR, періодичність яких пов'язана з фазами дихання. Всі інші показники в нормі так як проходження імпульсу в дратової системі не порушено.

Синдром слабкості синусового вузла зумовлений ослабленням або припиненням роботи синусового вузла. Може виникати внаслідок ішемії області вузла, кардіосклерозу, міокардиту, кардіоміопатії, інфільтративного ураження міокарда. У деяких випадках синдром може бути вродженою особливістю провідної системи.

У разі припинення роботи синусового вузла включається захисна функція провідної системи, і імпульси генерує атріовентрикулярної вузол. При такій роботі провідної системи ритм серця сповільнюється, але повна дисфункція

синусового вузла спостерігається дуже рідко, частіше він працює з тривалими перервами. Під час активації головного вузла, АВ-вузол не припиняє подавати імпульси і виникає значне почастищення ритму серця.

При цьому захворюванні часто синусова брадикардія поєднується з пароксизмами тахісистолических і ектопічних аритмій. Може проявлятися мерехтлива аритмія, при роботі атріовентрикулярного вузла. У деяких випадках хворі не потребують лікування. Електрокардіостимуляції проводять тільки при ознаках порушення кровопостачання важливих для життя органів. Хворим протипоказані препарати, що застосовуються при тахікардії і брадикардії, так як при частій зміні ритму вони можуть посилювати компоненти синдрому.

Порушення збудливості. Одним з найбільш частих видів аритмії є екстрасистоія. Це передчасне скорочення серця при виникненні імпульсу поза синусового вузла. Екстрасистої, або передчасні скорочення можуть виникати як у хворих, так і у здорових людей. Нормою вважається виникнення до 200 надшлуночкових і 200 шлуночкових екстрасистол на добу. Найчастіше виникає під дією стресу, перевтоми, вживання кофеїну, алкоголю і тютюну. По суті такі скорочення абсолютно безпечні. Але у пацієнтів з органічними ушкодженнями серця вони можуть призводити до ускладнень.

Екстрасистоія може розглядатися як синдром при легких, вогнищевих формах міокардиту. Розрізняють передсердні, атріовентрикулярні, шлуночкові екстрасистої в залежності від імпульсів викликають скорочення. Джерел імпульсу може бути декілька або один так розрізняють монотопніє і політопніє екстрасистолії. За частотою розділяють поодинокі екстрасистолії до 5 в хвилину, множинні – більше 5 за хвилину, парні і групові.

Пароксизмальна тахікардія – Це різкий напад прискореного серцебиття з частотою ритму від 130 до 200 ударів на хвилину. Напади можуть тривати від декількох секунд, до декількох діб. Виникає захворювання внаслідок появи вогнища збудження, яким може стати будь-який з відділів провідної системи, його клітини генерують імпульси з великою частотою.

Розрізняють *надшлуночкову* і *шлуночкову* пароксизмальні тахікардії в

залежності від розташування вогнища генеруючого імпульси. Надшлуночкова пароксизмальна тахікардія виникає внаслідок то кисневого голодування серця, ендокринних порушень, порушення кількості електролітів у крові. Джерелом імпульсів стає атріовентрикулярний вузол. Симптоми аритмії в цьому випадку полягають в частому серцебитті, неприємних відчуттях в грудях, які можуть переходити в задишку і болі в серці. У деяких випадках напад може бути викликаний порушенням роботи вегетативної нервової системи. При цьому відбувається підвищення артеріального тиску, озноб, відчуття браку повітря, грудки в горлі, рясне і часте сечовипускання після нападу. На звичайній кардіограмі такі напади бувають практично непомітними, через свою короткочасність.

Шлуночкова пароксизмальна тахікардія виникає внаслідок гострої і хронічної форми ішемічної хвороби серця, трохи рідше кардіоміопатії, вадами серця, запальних захворювань серцевого м'яза. У 2% пацієнтів виникає від передозування або тривалого прийому серцевих глікозидів. Імпульси виникають в шлуночках або міжшлуночкової перегородки. Захворювання може бути небезпечним, так як переходить у фібриляцію шлуночків. При цьому скорочується не вся м'яз шлуночка, а тільки окремі волокна в безладному ритмі. При такому ритмі серце не може виконувати свою функцію, так як відсутні фази систоли і діастолі.

Порушення провідності. Збільшення провідності імпульсів називають синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта, або синдром WPW. Він характеризується раптово виникає тахікардія внаслідок наявності в м'язах серця додаткових провідних шляхів. Найчастіше синдром є вродженою вадою серця. При нападах у хворого різко знижується артеріальний тиск, з'являються запаморочення, слабкість, можлива втрата свідомості.

Лікування при синдромі WPW проводять за допомогою ендоваскулярної рентгенохірургії. За допомогою спецобладнання додаткові провідні шляхи руйнується, що веде до повного одужання пацієнта. Госпіталізація після такого втручання досить короткострокова всього 3 дні. Але лікування залежить від

якості устаткування і професіоналізму персоналу, таких установ небагато.

Синоаурикулярна блокада – порушення проведення імпульсу від синусового вузла до передсердь, при якому виникає серцева пауза. Захворювання виникає внаслідок підвищеного тону блукаючого нерву або ураження синоаурикулярної області передсердь. Може спостерігатися у хворих з органічними змінами міокарда передсердь, але іноді виявляється і у здорових людей. Розрізняють три ступені захворювання. Перша ступінь це уповільнення переходу імпульсу від вузла до передсердь, друга – блокування деяких імпульсів, і третя ступінь повне блокування імпульсів.

Причинами синоаурикулярної блокади можуть бути такі захворювання як атеросклероз правої коронарної артерії, запальні і склеротичні зміни в правому передсерді, міокардит. При цих відхиленнях можуть виникати безпосередні причини блокади, коли імпульс не виробляється в синусовому вузлі, або його сила недостатня для деполяризації передсердь, імпульс блокується.

Симптоми аритмії проявляються при блокаді другого ступеня це відчуття перебоїв у роботі серця, відчуття нестачі повітря, слабкість, запаморочення. При третього ступеня блокади або коли відбувається кілька випадінь ритму поспіль, виникає заміщає ритм.

Синоаурикулярна блокада є однією з найнебезпечніших форм слабкості синусового вузла. Може призвести до ішемії мозку з синдромом Морганьї-Едемса-Стокса.

Внутрішньопередсердна блокада – Порушення проходження імпульсу по передсердю, виникає з тих же причин що і синоаурикулярна. Також розрізняють три ступені: перша характеризується уповільненням проведення, друга – періодично виникаючим блокуванням провідності імпульсу до лівого передсердя, третя відрізняється повним блокуванням імпульсу і передсердної дисоціацією.

Атріовентрикулярна блокада – Порушення провідності атріовентрикулярного вузла, при якому затримується імпульс з передсердь у шлуночки. Розрізняють три ступені блокади, при цьому розділяючи другий

ступінь на два підтипи. Окремо розглядається штучна АВ блокада. При першого ступеня проходження імпульсу сповільнюється, також як і при інших блокадах першого ступеня. При другого ступеня відбувається уповільнення проведення імпульсу з частковим блокуванням, що характеризується випаданням ритму серцевих скорочень. АВ блокаду типу Мобітц I спостерігають у спортсменів, при прийомі серцевих глікозидів, адреноблокаторів, антагоністів кальцію, клонідину, пропафенону, при ревматизмі, при міокардитах. АВ блокаду типу Мобітц II спостерігають на тлі органічного ураження серця. Симптоми аритмії характеризуються нападами Морганьї-Адамса-Стокса, а також такими ж симптомами, як і синусова брадикардія. При третього ступеня відбувається повна блокада імпульсів, при якій передсердя і шлуночки скорочуються незалежно один від одного.

Блокада ніжок пучка Гіса це порушення проведення надшлуночкових імпульсів по одній або обох з ніжок, локалізується як в ніжках, так і в їх розгалуженнях. При повному або частковому блокаді однієї із ніжок імпульс збудження впливає на обидва шлуночка, через неушкоджену ніжку. При цьому спостерігається роздвоєння тонів серця. Повна блокада обох ніжок приводить до блокади серця.

Захворювання, обумовлене фіброзними процесами, які пов'язані коронаросклерозом, обмеженим міокардитом, який у свою чергу пов'язаний з вогнищевою інфекцією. Блокада лівої ніжки зустрічається при аортальних вадах і артеріальної гіпертонії, а правою – при вроджених і мітральних вадах серця.

Змішана група аритмій. До цієї групи аритмій відносять порушення ритму, які мають симптоми та клінічні прояви інших порушень.

Найбільш поширена форма надшлуночкової аритмії – фібриляція передсердь. Раніше таке порушення носило назву – миготлива аритмія. Характерно хаотичне скорочення передсердь із частотою 400-600 за хвилину, без координації з шлуночками. Так як АВ-вузол здатний пропускати лише 140-200 імпульсів в хвилину, відбувається нерегулярне скорочення шлуночків схоже на мерехтіння. Синусовий вузол втрачає свою здатність контролювати частоту і

синхронність імпульсів.

Порушення підвищує ризик утворення тромбів, які в свою чергу можуть бути причинами інсульту. Перехід пароксизмальної форми аритмії в постійну форму призводить до розвитку серцевої недостатності. Проявляється миготлива аритмія різким почастищенням серцебиття, відчуттям перебоїв у серці, загальною слабкістю, нестачею повітря, болями в грудях і панічним почуттям страху. Напади можуть проходити самостійно без прийому ліків і протягом декількох секунд або хвилин, але часто вони можуть тривати досить довго і потребують медичної допомоги.

Розвивається порушення при електричних і структурних змінах в передсердях, що часто відбувається з віком. Розвиток аритмії провокують органічні захворювання серця, перенесені операції на відкритому серці, захворювання щитовидної залози, артеріальна гіпертонія, підвищений рівень радіації, а також зловживання алкоголем.

Порушення може носити характер нападів або бути постійним.

Діагностика аритмії

Найпершою діагностикою порушень серцевого ритму є їх клінічні прояви. Симптоми аритмії не схожі на прояви інших захворювань, при їх виникненні слід зробити електрокардіограму. Але діагноз може підтвердитися при реєстрації кардіограми тільки в тому випадку, якщо аритмія носить постійний або стійкий характер. У разі підозри на аритмію пароксизмальної характеру проводять цілодобову реєстрацію електрокардіограми. Цей метод діагностики називають Холтерівське моніторування. Він полягає в постійній реєстрації серцевого ритму за допомогою датчиків приєднаних до компактного приладу. Іноді в добовому режимі не вдається зафіксувати порушення.

Якщо не ЕКГ, ні холтерівське моніторування не фіксує захворювання, проводиться більш складна діагностика аритмії, при якій визначаються фактори, що викликають її виникнення. Це дає можливість визначити механізм її виникнення. До таких досліджень відносять черезстравохідною стимуляцією серця. Метод використовується при підозрі на синдром слабкості синусового

вузла, для уточнення діагнозу і призначення правильного профілактичного лікування, при підозрі на синдром WPW, приховану коронарну недостатність, при неможливості діагностики ішемічної хвороби серця іншими методами. Дослідження полягає у нав'язуванні ритму через спеціалізований електрод, який вводиться подібно звичайному зонду і закріплюється в стравоході.

Також для виявлення аритмій проводять «тілт – тест». Він дозволяє виявити причину непритомних станів. При проведенні тесту пацієнта з горизонтального положення приводять у вертикальне, з різною силою інтенсивності. Тест провокує непритомний стан, а проведений під час обстеження контроль серцевого ритму та рівня артеріального тиску дає можливість визначити причину втрати свідомості.

Внутрісерцеве (Інвазивне) електрофізіологічне дослідження вважається найбільш інформативним дослідженням електрофізіологічних властивостей серця і провідної системи. Така діагностика аритмії застосовується при уточненні локалізації атріовентрикулярної блокади, характеру тахікардій та інших відхилень. Дуже важливим залишається це дослідження при виборі хірургічного лікування та імплануємих електрокардіостимуляторів. У деяких випадках внутрісерцеве електрофізіологічне дослідження використовують для купірування тяжких аритмій.

Обстеження проводять тільки в спеціально обладнаних лабораторіях, так як цей метод досить ризикований. Для його проведення пунктирують основну вену плеча, або стегнову вену. Під рентгенівським контролем в праві відділи серця вводять електроди-катетери, і проводять дослідження.

Ускладнення при аритмії

Деякі види аритмій супроводжуються гострою або хронічною серцевою недостатністю, при яких відбувається різке падіння артеріального тиску, набряк легень. Це шлуночкові тахікардії, мерехтлива аритмія, тріпотіння передсердь. Повна АВ блокада і фібриляція шлуночків призводять до зупинки серця і клінічної смерті.

Раптова серцева смерть – природна смерть внаслідок патології серця.

Цьому передую гостра симптоматика захворювання серця, втрата свідомості протягом години. Але при цьому час настання смерті несподіване.

У 83% випадків раптової серцевої смерті пов'язані з ішемічною хворобою серця та інфаркт міокарда. Впливають на розвиток ускладнень і в подальшому призводять до летального результату фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, захворювання коронарних судин.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Симптоми й синдроми при основних захворюваннях серцево-судинної системи. Механізми їх виникнення.
2. «Загрозливі» симптоми при патології серцево-судинної системи.
3. Етіопатогенез і діагностичні критерії ІХС і атеросклерозу.
4. Етіопатогенез і діагностичні критерії ГХ.
5. Етіопатогенез і діагностичні критерії ХСН та порушень ритму.
6. Профілактика (первинна, вторинна) серцево-судинних захворювань.
7. Можливі прогнози перебігу захворювань серцево-судинної системи: ІХС, ГХ, ХСН, порушень ритму.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими.
2. Курація хворих.
3. Вирішення ситуаційних задач:
 1. Хворий пред'являє скарги на головний біль, запаморочення, задишку, серцебиття, болі за грудиною при фізичному навантаженні з іррадіацією в ліве плече, підвищену дратівливість, набряки на обличчі вранці, болі у попереку, нудоту, печію, болі в потиличній області, мигтіння «мушок» перед очима.

Які з вказаних скарг можуть свідчити про патологію з боку серцево-судинної системи? _____

2. Перерахуйте характерні особливості больового синдрому у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи:

1. Виникають після фізичної напруги.
2. Виникають після психо-емоційної напруги.
3. Виникають при зміні положення тіла.
4. Виникають після рясної їди.
5. Локалізуються за грудиною.
6. Ірадіюють в ліве плече.
7. Ірадіюють під ліву лопатку.
8. Носять колючий характер.
9. Носять стискаючий характер.
10. Супроводжуються відчуттям браку повітря.

3. В аптеку по допомогу звернувся хворий зі скаргами на сильні головні болі в потиличній області, нудоту, мигтіння «мушок» перед очима. Який можливий діагноз? _____

4. Жінка 33 років вважає себе хворою протягом 2 років, коли з'явилися й стали неухильно прогресувати задишка й швидка стомлюваність при фізичному навантаженні. Крім того, турбує серцебиття, похолодання кінцівок. Об'єктивно: Дифузійний ціаноз. ЧСС= 90 уд/хв., АТ = 100/60 мм.рт ст. Границі серця розширені вправо на 2 см. При аускультатії тони серця приглушені, ритмічні. Акцент II тону та діастолічний шум на легеневій артерії. У легенях - дихання ослаблене, хрипів немає. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2 см. Пастозність гомілок. Який можливий діагноз? Які характерні симптоми цього захворювання? _____

5. Чоловік 45 років скаржиться на задишку при незначному фізичному навантаженні (ходьба по рівній поверхні), серцебиття, напади ядухи ночами, що проходять в положенні сидячи й після приймання 2 таблеток нітрогліцерину. Об'єктивно: стан середньої важкості. Шкірні покриви бліді. ЧД = 18 за хв. АТ = 110/70 мм.рт ст. Тони серця приглушені, ритмічні. Пастозність гомілок і стоп. Який можливий діагноз? Які характерні симптоми цього захворювання? _____

6. Чоловіка 39 років протягом 2 років періодично турбують давлячі болі за грудиною, що виникають при виході з теплого приміщення на вулицю (особливо у вітряну та холодну погоду), при емоційній напрузі, зрідка вночі в передранковий час. Болі купіруються прийманням 1-2 таблеток нітрогліцерину. За рекомендацією сімейного лікаря регулярно приймає атенолол 25 мг 2 рази на день, кардіоаспірин 100 мг на ніч, однак, вищеописані скарги зберігаються. При Холтерівському моніторингу на тлі синусового ритму 64 уд/хв зареєстрований епізод елевації сегменту ST на 3 мм о 4.45 ранку тривалістю 5 хвилин. Який можливий діагноз? Які характерні симптоми цього захворювання? _____

7. Обґрунтувати вибір препарату, його лікарську форму, дозування, концентрацію і шлях введення:

1. Препарат для зняття нападу стенокардії _____

2. Препарат для профілактики нападів стенокардії _____

3. Препарат для лікування стенокардії в поєднанні з гіпертонічною хворобою _____

4. Препарат для лікування стенокардії на фоні артеріальної гіпертензії та браді- і нормокардії _____

5. Препарат з антиангіальною, антигіпертензивною та антиаритмічною дією _____

6. Препарат, що нормалізує число серцевих скорочень без впливу на артеріальну гіпертензію _____

8. Хворий на хронічну ішемічну хворобу серця тривалий час приймав антиангіальний препарат. Через деякий час у нього виник набряк гомілок. Для якого з перерахованих препаратів характерна ця побічна дія? Відповідь підкресліть.

А. Амлодипін

В. Сустан

С. Ізосорбід мононітрат

Б. Нітросорбід

Е. Небіволол

9. У жінки 53 років трапився інфаркт задньої стінки лівого шлуночка серця. Хвору бентежать сильний біль за грудиною, аритмія, задуха. Який препарат найбільш доцільно ввести у данному випадку для надання першої допомоги? Відповідь підкресліть.

А. Кордарон

В. Анаприлін

С. Сустан

D. Нітронг

E. Нітрогліцерин

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Назвіть «загрозливі» симптоми серцево-судинних захворювань.
2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих кардіологічного профілю.

2. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – гостре або хронічне захворювання, що характеризується невідповідністю потреби міокарда в кисні і його доставкою через вінцеві судини.

Основним етіологічним фактором ІХС є атеросклероз коронарних артерій. Фактори, які сприяють його розвитку, належить розглядати як фактори ризику ІХС. Важливими серед них є такі: гіперліпідемія, артеріальна гіпертонія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, генетична схильність, вік, чоловіча стать.

Патогенетична основа ІХС

- атеросклероз (85 %)
- спазм вінцевих судин (10 %)
- тромбоз (5 %)

Атеросклероз- хронічне захворювання артерій еластичного і м'язово-еластичного типу (артерії великого і середнього калібру, в тому числі коронарні), пов'язане із звуженням та ущільненням стінок артерій і судин, за рахунок накопичення на них холестеринових відкладень, що призводить до деформації і закупорці кровоносних судин.

Клінічна класифікація ІХС

- раптова коронарна смерть
- стенокардія
- нестабільна стенокардія
- гострий інфаркт міокарда
- кардіосклероз
- безбольова ішемія міокарда

Стенокардія – є основним клінічним симптомом ІХС, найбільш частою

причиною його появи є обструкція коронарних судин атеросклеротичною бляшкою, що призводить до зменшення кровопостачання міокарда. З клінічної точки зору, стенокардія- нападоподібний стискаючий, пекучий біль або відчуття дискомфорту за грудиною, що пов'язані з фізичним (емоційним) напруженням і спричинені ішемією міокарда.

Основні напрямки лікування стабільної стенокардії

Мета лікування – покращення прогнозу шляхом попередження інфаркту міокарда і смертності від нього; покращення якості життя пацієнта шляхом полегшення тяжкості та/або зменшення частоти симптомів.

- Невідкладна терапія (нітрогліцерин)
- Модифікація стилю життя
- Патогенетична терапія (аспірин, статини)
- Симптоматична терапія (β-блокатори, АК, нітрати, реваскуляризація).

Модифікація стилю життя

- Відмова від паління
- Зниження маси тіла
- Обмеження алкоголю
- Гіпохолестеринова дієта
- Дозовані навантаження

Реваскуляризація міокарда

Доведено, що проведення реваскуляризації міокарда (аортокоронарне шунтування — АКШ або перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика — ПТКА) позитивно впливає на полегшення симптомів СС та на прогноз (АКШ).

Деякі препарати у лікуванні ІХС

Непатентоване найменування	Звичайна доза	Коментар
Ацетилсаліцилова кислота	75-100 мг на добу	Рекомендується щоденне застосування; таблетки з кишковорозчинним покриттям, зменшують імовірність

		ураження шлунка. Одночасний прийом НПЗЗ збільшує ризик ускладнень. Ібупрофен знижує ефективність кислоти ацетилсаліцилової – комбінація не бажана.
Клопідогрель	75 мг на добу	Рекомендується для пацієнтів з ІХС, які не переносять ацетилсаліцилову кислоту
Аторвастатин Сімвастатин	10-20 мг на добу 40 мг на добу	Рекомендуються всім пацієнтам з СС, якщо немає протипоказань
Сублінгвальний нітрогліцерин	0.5 мг, можна повторити прийом тричі з інтервалом 5-7 хвили. Звернутися до служби швидкої допомоги, якщо біль не припиняється після трьох таблеток	Нітрогліцерин також доступний у формі аерозоля.
Бісопролол	2,5-10 мг на добу	Цільова частота серцевих скорочень 55-60 ударів на хвилину. Слід уникати різкого припинення прийому бета-адреноблокаторів
Метопролол тривалої дії	200 мг на добу	
Ізосорбід динітрат	5-120 мг на добу	Можна уникнути розвитку толерантності шляхом щоденних 8 годинних інтервалів без прийому нітратів.
Ізосорбід мононітрат	10-80 мг на добу	
Верапаміл тривалої дії	120-480 мг на добу	Не призначати у разі серцевої недостатності.
Дилтіазем тривалої дії	90-360 мг на добу	
Ніфедіпін тривалої дії	20-40 мг на добу	Слід уникати монотерапії ніфедіпіном короткої дії у зв'язку з появою рефлекторної тахікардії
Амлодипін	5-10 мг на добу	
Раміприл	2,5-10 мг на добу	Показані пацієнтам з СС та

Периндоприл	5-10 мг на добу	артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю, цукровим діабетом, безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка
-------------	-----------------	---

Медикаментозна терапія

Незважаючи на широке впровадження у практику сучасних методів реваскуляризації міокарда і застосування високоефективних лікарських засобів зі здатністю знижувати ризик кардіоваскулярних ускладнень і смертності, більш ніж третина хворих на стабільну ішемічну хворобу серця потребує антиангінальної терапії. Антиангінальні засоби — антиішемічних лікарських засобів, здатних впливати на два головні патогенетичні механізми розвитку ішемічної хвороби серця: зменшувати потребу міокарда в кисні за рахунок зниження перед- і післянавантаження та збільшувати доставку кисню в тканини міокарда, особливо в його ішемізовані ділянки.

2.1. НІТРАТИ

Нітрати, або нітратовазодилататори, група лікарських засобів, з вазодилатуючими властивостями і відрізняючими один від одного за хімічною структурою.

Основні представники групи органічних нітратів — гліцерину тринітрат (нітрогліцерин — НГ), ізосорбиду динітрат (ІСДН) та його основний метаболіт — ізосорбиду мононітрат (ІСМН). У всіх лікарських засобів групи органічних нітратів однаковий механізм дії. Вони належать до ендотелійнезалежних змішаних вазодилататорів. Антиангінальний ефект нітратів реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні та поліпшення його коронарної перфузії. Нітрати виявляють свою активність після низки метаболічних перетворень, у результаті яких вивільняється оксид азоту (NO) — медіатор, який відіграє важливу роль у забезпеченні нормальної функції ендотелію судин. NO бере участь у регуляції тонуусу судин, міграції й проліферації клітин м'язового шару артеріальної стінки артерій, має дезагрегантні властивості, стимулює вивільнення простацикліну ендотеліоцитами і пригнічує синтез тромбоксану A2,

що посилює вазодилатацію. Основний механізм дії нітратів пов'язаний зі здатністю NO розслаблювати гладком'язові клітини судин, розширюючи таким чином периферичні артерії та вени. У невисоких дозах нітрати розширюють переважно периферичні вени, що призводить до депонування крові у венозному руслі, зменшення переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом), зниження кінцевого діастолічного тиску та зменшення об'єму обох шлуночків. У результаті зменшення наповнення камер серця знижується напруження їх стінок, поліпшується кровообіг в субендокардіальних й інтрамуральних ділянках міокарда під час діастолі, посилюється кровопостачання ішемізованих зон серцевого м'яза. У високих дозах органічні нітрати діють і на артеріальні судини. Вони знижують тонус великих артерій, внаслідок чого зменшуються периферичний опір та післянавантаження на серце. Додатковий протиішемічний ефект нітратів забезпечується також прямою дією на коронарні артерії. Нітрати розширюють колатеральні артерії в субендокардіальному шарі міокарда і покращують коронарний кровотік, посилюючи перфузію саме в ішемізованих ділянках міокарда. Селективна дилатація великих коронарних судин є найважливішим фактором оптимізації міокардіального кровотоку в зонах ішемії, оскільки малі/резистивні судини в цих ділянках і так максимально розширені завдяки аденозин-опосередкованим компенсаторним механізмам ауторегуляції. Вплив нітратів на коронарне русло відрізняється від дії деяких інших вазодилататорів, які, розслаблюючи артерії як великого, так і малого калібру, сприяють перерозподілу кровотоку переважно в неішемізовані ділянки міокарда, внаслідок чого виникає феномен «коронарного обкрадання».

Органічні нітрати мають такі фармакологічні ефекти:

- знижують потребу міокарда в кисні (зменшують перед- і післянавантаження за рахунок розширення системних вен і артерій);
- збільшують і перерозподіляють коронарний кровотік на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження і усунення ішемічної контрактури міокарда);
- частково компенсують порушення ендотеліальної дисфункції в процесі

вивільнення NO;

- покращують реологічні властивості крові (підвищують пластичність еритроцитів і пригнічують агрегаційну й адгезивну активність тромбоцитів);
- чинять опосередковану NO антиатеросклеротичну дію.

Головна проблема, яка виникає при регулярній терапії нітратами, — поступове ослаблення їхньої дії та розвиток толерантності до них. Ступінь толерантності істотно варіює у різних хворих. Крім того, прийом нітратів може супроводжуватися таким побічним ефектом, як «нітратний» головний біль. Частота розвитку цього симптому не залежить від вибору представника групи нітратів — головний біль з'являється у більше ніж половини хворих після першого прийому препарату.

За тривалістю антиангіального ефекту і швидкістю його розвитку нітрати розподіляють на

- препарати короткої дії (до 1–2 год): НГ у формі таблеток (капсул) для прийому сублінгвально, аерозольні форми НГ та ІСДН;
- препарати помірно тривалої дії (2–6 год) — депо-НГ у формі таблеток, букальні форми НГ, ІСДН та ІСМН у формі таблеток (капсул);
- препарати пролонгованої дії (≥ 12 год) — пластирі з НГ, ІСДН та ІСМН з модифікованим вивільненням у формі таблеток (капсул).

2.2. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Блокатори β -адренорецепторів (β -блокатори) – велика група лікарських засобів, що мають властивість конкурентно (зворотно) і вибірково гальмувати зв'язування катехоламінів з β -адренорецепторами. Незважаючи на загальну для всіх β -блокаторів здатність блокувати β -адренорецептори, дані препарати відрізняються за ступенем вибіркової дії на різні підвиди β -рецепторів, а також за здатністю до внутрішньої (або власної) симпатоміметичної активності.

Залежно від цього β -блокатори поділяють на групи.

- Кардіоселективні, які не мають внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол, небівол).

- Кардіоселективні, які мають внутрішню симпатоміметичну активність (ацебутолол, талінолол, целіпролол).

- Некардіоселективні, які не мають внутрішньої симпатоміметичної активності (надолол, пропранолол, тимолол).

- Некардіоселективні, які мають внутрішню симпатоміметичну активність (алпренолол, картеолол, окспренолол, пенбутолол, піндолол).

- β -Блокатори з α -блокуючими властивостями (лабеталол, карведілол).

Внутрішня симпатоміметична дія β -блокаторів зумовлена тим, що деякі з них окрім блокуючого впливу на β -адренорецептори мають також слабкий стимулюючий агоністичний ефект.

Деякі β -блокатори можуть додатково спричиняти вазодилатуючу дію. Це досягається за рахунок наявної у них β_1 -адреноблокуючої активності (карведілол) або внаслідок стимуляції синтезу оксиду азоту в ендотелії (небіволол).

Фармакокінетична відмінність β -АБ визначається властивостями розчинності в жирах або водному середовищі і розподіляються на водорозчинні (гідрофільні), жиророзчинні (ліпофільні) і водо-жиророзчинні

Гідрофільні β -адреноблокатори погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, виділяються з організму переважно нирками в незміненому вигляді або у вигляді активних метаболітів. Вони характеризуються тривалим часом напіввиведення (6-24 години), не мають ефекту першого проходження через печінку і не взаємодіють з іншими препаратами, що синтезуються в печінці. Препарати цієї групи не проникають або слабо проникають через гемато-енцефалічний бар'єр. При зниженні клубочкової фільтрації особливо у осіб старшої вікової групи і при нирковій недостатності характерне подовження часу напіввиведення.

Ліпофільні β -адреноблокатори швидко і практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, але піддаються вираженому метаболізму в стінці кишечника і, особливо, в печінці, що, з одного боку у ряді випадків знижує їх біодоступність до 10-30, а з іншої - сприяє індивідуальним і

міжіндивідуальним коливанням добових доз препаратів. Саме остання обставина диктує необхідність поступового підбору ефективної дози препарату, починаючи з мінімальної і збільшуючи її не частіше 1 раз в 2-3 дні. Ліпофільні β -адреноблокатори мають короткий час напіввиведення (1-5 годин), виводяться з організму переважно печінкою. Блокуючи центральні бета1-рецептори препарати цієї групи за рахунок механічного підвищення тону блукаючого нерву чинять додаткову антифібриляторну дію, що знижує ризик раптової смерті і покращує виживаємість хворих кардіологічного профілю. Остання обставина має поза сумнівом, первинне значення для хворих, що перенесли інфаркт міокарду.

Деякі β -адреноблокатори мають властивості амфотильності - здатність розчинятися у воді і жирах (бісопролол, ацебуталол, піндолол та ін.), мають два шляхи елімінації. Збалансований кліренс цих β -адреноблокаторів забезпечує безпеку їх застосування у хворих з помірною нирковою або печінковою недостатністю.

Основою антиангінальної дії β -блокаторів є зниження потреби серця у кисні внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень та скоротливості міокарда. β -блокатори посилюють дисоціацію оксигемоглобіну, що значно покращує обмінні процеси в міокарді. Ці препарати не зумовлюють розширення коронарних судин, але за рахунок брадикардії, подовжуючи діастолу, під час якої відбувається інтенсивний коронарний кровоток, можуть сприяти покращенню серцевого кровопостачання. β -адреноблокатори володіють вираженим антиангінальною або антиішемічною дією порівнянною з такою у нітратів і антагоністів кальцію, тому вони разом з останніми входять до групи препаратів першого ряду у хворих ІХС, що страждають стабільною стенокардією. Призначення β -АБ призводить до зменшення числа нападів стенокардії потреби в прийомі нітрогліцерину і нітратів середньої і тривалої дії. Вони зменшують гемодинамічну реакцію (за рахунок зниження ЧСС) і споживання міокардом кисню при фізичному навантаженні. Це призводить до того, що у хворих покращується переносимість фізичного навантаження і знижується вираженість

ішемії при ній.

2.3. БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Блокатори кальцієвих каналів - неоднорідна група препаратів, що надають антигіпертензивну та антиангінальну дію. Основою фармакологічної активності блокаторів кальцієвих каналів є здатність блокувати транспорт іонів кальцію в клітину через потенціалзалежні (повільні) L-канали мембрани. Іони кальцію забезпечують взаємодію електричних і механічних процесів у кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах і скелетних м'язах. У цих процесах бере участь внутрішньоклітинний кальцій і кальцій, який надходить ззовні. Для м'язового скорочення витрачається 85-90% внутрішньоклітинного і 10-15% кальцію, що надійшов у клітку через L-канали. М'язові клітини різних тканин мають різну потребу в позаклітинному кальції. Найбільш залежні від нього кардіоміоцити і гладком'язові клітини судинної стінки. Цим пояснюється відсутність істотного впливу препаратів групи блокаторів кальцієвих каналів на скелетні м'язи і незначний вплив на гладкі м'язи бронхів і ШКТ. Всі блокатори кальцієвих каналів володіють досить вираженим вазодилатуючим ефектом, включаючи безпосередній вплив на коронарні артерії серця. Блокатори кальцієвих каналів, що знижують ЧСС (верапаміл і дилтіазем), надають негативний інотропний ефект і уповільнюють AV-провідність. Основні фармакодинамічні властивості дигідропіридинових похідних (ніфедипін, амлодипін, фелодипін) пов'язані з системним вазодилатуючим ефектом. У терапевтичних дозах їх вплив на скоротливість і провідну систему міокарда невелика. Крім того, вплив цих препаратів на скоротність міокарда врівноважується рефлекторною активацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що проявляється підвищенням частоти серцевих скорочень. Механізм антиангінальної дії блокаторів кальцієвих каналів пов'язаний з розвантаженням серця за рахунок системної вазодилатації, а також з безпосереднім впливом на вінцеві артерії серця і попередженням коронароспазма. Серед додаткових позитивних ефектів блокаторів кальцієвих каналів слід назвати поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка.

Класифікація антагоністів кальцію залежить від декількох факторів. Якщо брати до уваги хімічну структуру препаратів, є три групи.

- Похідні фенілалкіламіну: верапаміл, девапаміл, Галлопаміл, тіропаміл, аніпаміл, тіапаміл і фаліпаміл.
- Похідні бензодіазепіну: дилтіазем і клентіазем.
- Дигідропіридинові антагоністи кальцію: амлодипін, исрадипін, манідипін, ніфедипін і так далі.
- Флунаризини: цинаризин.

У 1996 році була запропонована ще одна класифікація блокаторів кальцієвих каналів, яка враховує різну тривалість дії ліків, особливості впливу на пацієнта і тканинну селективність.

• **Препарати першого покоління.** Антагоністи кальцію цієї групи: верапаміл, ніфедипін і дилтіазем. У них є деякі властивості, що обмежують їх ефективне застосування. Наприклад, вони мають низьку біодоступність через те, що схильні до значного метаболізму в той час, коли відбувається первинне проходження через печінку. Дія даних препаратів нетривалий і часто викликає побічні ефекти, такі як почервоніння шкіри, головний біль і тахікардія. Дилтіазем і верапаміл знижують силу і частоту скорочень серця.

• **Препарати другого покоління:** ніфедипін GITS і SR, дилтіазем SR, верапаміл SR, манідипін, фелодипін і так далі. Їх застосування ефективніше, хоча дія деяких з них також є нетривалим. Ефект складно прогнозувати заздалегідь. Найбільша концентрація цих ліків в крові пацієнта досягається в різні терміни.

• **Препарати третього покоління:** амлодипін, лерканідипін, лацидипін. Дані антагоністів кальцію препарати мають високу біодоступність і тканинну селективність, а також тривалий період напіввиведення з організму.

2.4. ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Фармакологічна дія ІАПФ полягає у їх здатності пригнічувати активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту (або кінінази II) і, таким чином, впливі на функціональну активність ренін-ангіотензинової (РАС) і калікреїн-кінінової

систем. Гальмуючи активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту, ІАПФ зменшують утворення ангіотензину II і, як результат, послаблюють основні серцево-судинні ефекти активації РАС, у тому числі артеріальну вазоконстрикцію і секрецію альдостерону. Гальмуючи активність кінінази II, інгібітори АПФ зменшують інактивацію брадикініну та інших кінінів і сприяють накопиченню цих речовин у тканинах і крові. Кініни самостійно або через вивільнення простагландинів E2 і I2 приводять до судино-розширювальної та натрійуретичної дії. ІАПФ також, зменшуючи перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, приводять до підвищення вмісту ангіотензину I у крові і тканинах. Як наслідок, накопичення ангіотензину I сприяє підвищеному його перетворенню у ангіотензин-(1-7), що має вазодилатуючу і натрійуретичну дію.

Окрім зазначених ефектів, ІАПФ знижують утворення інших вазоконстрикторних і антинатрійуретичних речовин, таких, як норадреналін, аргінін-вазопресин, ендотелін-1. Доведений також протективний вплив ІАПФ на ендотелій судин, що полягає у відновленні його функції у результаті підвищеного вивільнення оксиду азоту (NO) -судинного ендотелію, як важливого фактора розслаблення.

У цілому дію ІАПФ пов'язують з двома ключовими механізмами: зменшенням утворення вазоконстрикторних речовин (ангіотензину II, норадреналіну, аргінін-вазопресину, ендотеліну-1) і збільшенням утворення або зменшення розпаду вазодилатуючих речовин (брадикініну, ангіотензину-(1-7), NO, простагландинів E2 і I2).

Виділяють наступні гемодинамічні властивості ІАПФ:

- Зниження загального периферичного опору.
- Зменшення наповнення лівого шлуночка.
- Збереження хвилинного об'єму кровообігу.
- Мінімальний вплив на частоту серцевих скорочень.
- Зменшення ендотеліальної дисфункції.

У клінічній практиці єдиної класифікації не існує. Найбільш поширеною є хімічна класифікація ІАПФ, відповідно до якої препарати поділяють на чотири

основні групи, залежно від хімічної групи в їх молекулі, відповідальної за взаємодію з активним центром АПФ:

- ІАПФ I покоління, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, півалоприл, зофеноприл).
- ІАПФ II покоління, що містять карбоксиалкільну групу (еналаприл, лізиноприл, цілазаприл, раміприл, периндоприл, беназеприл, моексиприл).
- Інгібітори АПФ III покоління, що містять фосфинільну групу (фозиноприл, церонаприл).
- Інгібітори АПФ IV покоління, що містять гідроксамову групу (ідраприл).

Класифікація за активністю ІАПФ

- Активні лікарські форми - безпосередньо мають біологічну активність (каптоприл, альцеприл, альтіоприл, фентіаприл, лібензаприл, лізиноприл, церонаприл).
- Проліки - після всмоктування в ШКТ у результаті гідролізу вони перетворюються на активні діacidні метаболіти (наприклад, еналаприл - у еналаприлат, фозиноприл - у фозиноприлат і т. ін.).

Фармакокінетична класифікація ІАПФ

З урахуванням шляхів виведення препарату з організму, Л. Опай (1994) запропонував фармакокінетичну класифікацію ІАПФ:

Клас I — ліпофільні ліки (елімінація переважно печінкою) - каптоприл, алацеприл, альтіоприл, фентіаприл.

Клас II — ліпофільні проліки.

Підклас ПА — препарати з переважно нирковою елімінацією (більше 60 %) беназеприл, делаприл, квінаприл, периндоприл, цілазаприл, еналаприл.

Підклас ПВ — препарати з двома основними шляхами елімінації - моексиприл, раміприл, спіраприл, фозиноприл.

Підклас IIС — препарати з переважно печінкової елімінацією - темокаприл, трандолаприл.

Клас III — гідрофільні препарати (елімінація переважно нирками) -

лізиноприл, лібензаприл, церонаприл.

2.5. СТАТИНИ

На сьогодні основними фармакологічними засобами для усунення дисліпідемій є статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази). Вони не тільки знижують рівень загального ХС (холестерину) і ХС ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності), але й сприятливо впливають на субфракції ЛПНЩ, зменшуючи частку найбільш атерогенних з них — маленьких за розміром, щільних частинок, а також на рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ).

Механізм дії статинів — інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктази.

Ліпідознижувальний механізм дії статинів пов'язаний з оборотною блокадою ферменту HMG-CoA-редуктази, що забезпечує внутрішньоклітинний синтез холестерину. Основним місцем дії інгібіторів HMG-CoA-редуктази є печінка. Уповільнення синтезу і відповідно зменшення внутрішньоклітинних запасів ХС у гепатоцитах призводить до відновлення/активації функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, внаслідок чого збільшуються катаболізм і печінковий кліренс останніх. У плазмі крові знижується рівень загального ХС і його фракцій, зокрема ЛПНЩ, у середньому на 25–40%, а також ліпопротеїнів з високим вмістом ТГ. Метаболічна блокада ферменту HMG-CoA-редуктази гальмує процес синтезу ХС на початкових стадіях, що має важливе значення, оскільки не супроводжується накопиченням в організмі токсичних стероїдних дериватів. Терапія статинами характеризується помірним підвищенням рівня ХС ЛПВП (на 5–15%) і зниженням рівня ТГ (на 15–50%). Підвищення рівня ЛПВЩ під впливом статинів відбувається кількома шляхами. Вважають, що статини чинять вплив на нуклеарні α -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), завдяки чому збільшується синтез апо-А I і II подібно до ефекту фібрів. Крім того, підвищення рівня ХС ЛПВЩ може бути пов'язане з уповільненням їхнього катаболізму внаслідок зниження вмісту протеїну, який

транспортують ефіри ХС (СЕТР).

Додаткові неліпідні механізми дії статинів отримали назву плеїотропних. Вони пов'язані з нормалізацією функції ендотелію, гальмуванням проліферації гладком'язових клітин судин, впливом на апоптоз, наявністю протизапальної, антитромботичної і антиоксидантної активності, стабілізацією атероматозних бляшок. Існування плеїотропних ефектів пояснюють загальним механізмом блокади 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази. Біохімічним субстратом для них є відмінні від ХС продукти метаболізму мевалонату, які отримали назву ізопреноїдів. Вважають, що вони залучаються до регуляторних процесів проліферації, диференціації, міграції, функціонування (експресія ендотеліальної NO-синтетази) і апоптозу клітин крові та судинної стінки. Використання статинів у клінічних і експериментальних дослідженнях супроводжувалось зниженням рівня С-реактивного протеїну (СРП), прозапальних цитокінів; попередженням окислювальної модифікації ліпопротеїнів і підвищенням концентрації нативних антиоксидантів. Під впливом статинів спостерігали зниження концентрацій фібриногену та інгібітора активатора плазміногена-1, зменшення в'язкості крові. Антиагрегантні властивості статинів частково пов'язані зі зниженням вмісту ХС у фосфоліпідах мембран тромбоцитів. В експериментах спостерігали медіаторну активність статинів у процесах васкулогенезу, в першу чергу коронарного. Серед додаткових ефектів статинів варто відзначити також підвищення чутливості тканин до інсуліну, що має важливе значення для пацієнтів з цукровим діабетом. Результати клінічних досліджень, проведених протягом останніх років, підтвердили, що окрім динаміки ліпідних показників терапія статинами супроводжується зниженням концентрації СРП, що має достовірний вплив на прогноз у хворих. Ці факти дають підстави вважати, що зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і СРП є взаємодоповнюючими маркерами ефективності лікування.

Існує декілька підходів до класифікації статинів. Одна з них на покоління І покоління: «Сімвастатин», «Правастатин», «Ловастатин».

II покоління: «Флувастатин».

III покоління: «Церивастатин», «Аторвастатин».

IV покоління: «Пітавастатин», «Розувастатин».

Класифікація визнається не усіма вченими тому, що вважається що усі статини однаково впливають на рівель ХС і ЛПНЩ.

За походженням статини класифікуються :

- природні (ловастатин);
- полусинтетичні (правастатин, симвастатин);
- синтетичні (пітавастатин, розувастатин, аторвастатин, флувастатин).

За хімічним складом статини розрізняють: на препарати, в структурі яких є декалінове кільце (симвастатин, правастатин), и препарати, в складі яких є фторфенільна (розувастатин, флувастатин) и метильна група (аторвастатин).

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Принципи фармакотерапії ІХС (стенокардії та інфаркту міокарда), атеросклерозу.
2. Клінічна фармакологія (фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні дії, взаємодія) антиангінальних препаратів:
 - 2.1. нітратів,
 - 2.2. β -адреноблокаторів,
 - 2.3. антагоністів Са,
 - 2.4. інші групи
3. Клінічна фармакологія антикоагулянтів і антиагрегантів.
4. Клінічна фармакологія тромболітичних препаратів
5. Клінічна фармакологія засобів метаболічної корекції.
6. Клінічна фармакологія гіполіпідемічних ЛЗ.
7. Методи контролю ефективності та безпеки антиангінальної та гіполіпідемічної терапії.
8. Сучасні лікарські форми безрецептурних препаратів, які

використовуються в лікуванні ІХС.

9. Виписати в рецептах і написати показання до застосування наступних лікарських засобів: нітрогліцерин, ізокет, метопролол, кардикет, ніфедипін, еналаприл, амлодипін, карведилол, тиклід, молсидомін, івабрадин, фраксипарін, атенолол, фенілін, гепарин, урокіназа, тіотриазолін, симвастатин, фенофібрат, аторвастатин, периндоприл.

ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.
2. Курація хворих.
3. Аналіз листів лікарських призначень.
4. Рішення ситуаційних задач:

1. Хворий ІХС зі стабільною стенокардією напруги одночасно страждає гіпертонічною хворобою. Рекомендуйте антиангінальні препарати в даній ситуації. Виписати ЛЗ (режим дозування)._____

2. У хворого стенокардією напруги супутній діагноз – бронхіальна астма, цукровий діабет. Яким чином слід урахувати ці супутні захворювання при рекомендації антиангінальної терапії? Виписати ЛЗ (режим дозування)._____

3. У хворого діагноз: ІХС: стенокардія напруги. Дані ліпідограми: рівень загального холестерину – 8,5 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ – 6,2 ммоль/л, тригліцеридів – 7,2 ммоль/л. Які рекомендації фармацевта в даній ситуації? Виписати ЛЗ (режим дозування)._____

4. У хворого діагноз: ІХС: стенокардія напруги. Дані ліпідограми: рівень загального холестерину – 7,4 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ – 6,5 ммоль/л, триглицеридів – 6,8 ммоль/л. Хворому були призначені ЛЗ: пропранолол 160 мг/д, холестирамин 20 мг/д, аспірин 125 мг/д. Дати оцінку тактиці терапії. Ваші рекомендації. _____

5. Хворому зі стенокардією напруги призначені ЛЗ: ніфедипін 60 мг/д, аспірин 125 мг/д, тіотриазолін 1% р-н – 2,0 в/м 2р/д. Через 2 тижні на контрольній ЕКГ виявлене погіршення ішемічних змін. Дати оцінку ситуації. Тактика фармацевта.

6. Хворий С., 48 років, із приводу стенокардії постійно приймав нітрогранулонг по 1 таблетці 3 рази на добу. Протягом останніх 3-х місяців незважаючи на кількаразове підвищення добової кількості таблеток нітрогранулонгу (до 10 табл. на добу) став відзначати почастищення нападів за грудинного болю. Які можливі причини? Ваші рекомендації. _____

7. На клінічному огляді був хворий на стенокардію напруги, III функціональний клас. Останні 2 роки регулярно приймав сусак-форте та бісопролол. Останнім часом напади стенокардії не виникали, вирішив ліки не приймати. На 3 день після припинення прийому ліків виник сильний біль за грудиною, тахікардія, порушення ритму серця. Яка найбільш вірогідна причина погіршення стану хворого? Відповідь підкресліть.

- А. Синдром відміни на нітрати
- Б. Синдром відміни на бета-блокатори
- В. Розвиток інфаркта міокарда

С. Розвиток толерантності до нітратів

Д. Розвиток серцевої недостатності

8. Показаннями для призначення препаратів нітрогліцерина є наступні, крім одного. Відповідь підкресліть.

А. Зняття нападу стенокардії

Б. Профілактика нападів стенокардії

В. Гострий інфаркт міокарда

С. Синусова тахіаритмія

Д. Гостра серцева недостатність.

5. Проведіть аналіз листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію.

Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз.

1. Sol. Curantili 0,5%-2 ml раз/день.

По 2 мл в/м 1 раз на день

6. Tab. «Panangin»

По 1 таб. 3 рази на день

2. Tab. Norvask 0,05

По 1 таб. 1 раз на день

7. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

По ½ таб. 1 раз на день

3. Tab. Nitroglycerini 0,0005

По 1 таб. під язик

8. Tab. Propranololi 0,04

По 1 таб. 4 рази в день

4. Tab. Sustac-forte 0,0064

По 1 таб. 3 рази на день

9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2%-

5. Sol. Glucosi 5%-200 ml

1 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

По 1 мл в/м 1 раз на день

Insulini 5ED

10. Tab. Lovastatini 0,01

Внутрішньовенно крапельно 1

По 1 таб. 1 раз на день

Діагноз: ІХС, стенокардія напруги III функціональний клас.

1. Tab. Atenololi 0,05

3. Sol. Euphyllini 2,4%

По 1 таб. 1 раз на день

По 5 мл 2 рази на день

2. Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10%-1 ml

4. Tab. Digoxini 0,00025

По 1 таб. 1 раз на день

По 1 мл 1 раз на день

5. Sol. Papaverini hydrochl. 2%-2 ml

По 2 мл 1 раз на день

6. Tab. Nitrosorbidi 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

7. Sol. Dopamini 0,5%-5 ml

По 5 мл внутрішньовенно
крапельно на 400 мл 5% розчину
глюкози

8. Tab. «Енар» 0,01

Діагноз: ІХС, стенокардія напруги, ІІІ функціональний клас. ХОЗЛ, перебіг середньої важкості.

1. Tab. Nitrong forte 0,0065

По 1 таб. 3 рази на день

2. Tab. Anaprilini 0,04

По 1 таб. 4 рази на день

3. Tab. Nifedipini 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

4. Sol. Mannitoli 15%-400 ml

Внутрішньовенно крапельно

5. Tab. Hypothiazidi 0,025

По 1 таб. 1 раз в 3 дня

6. Sol. Papaverini hydrochl. 2%-2 ml

По 2 мл в/м 1 раз на день

7. Tab. «Asparcam»

По 1 таб. 3 рази на день

8. Benzylpenicillini natrii 1000000 ED

По 1000000 ЕД в/м 4 рази на день

9. Sol. Dibazoli 1%-2 ml

По 2 мл в/м 1 раз на день

10. Salbutamoli 10 ml

По 1 інгаляції 4 рази на день

По 1 таб. 2 рази на день

9. Sol. Glucosi 5%-200 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

Insulini 5ED

Внутрішньовенно крапельно 1
раз/день.

10. Tab. Ciprofibrati 0,1

По 1 таб. 1 раз на день

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ІХС, атеросклерозі.
2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих кардіологічного профілю.

3. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

ВВЕДЕННЯ

Артеріальна гіпертензія – одне з найбільш поширених серцево-судинних захворювань. Епідеміологічні дослідження, проведені в багатьох країнах світу, виявили артеріальну гіпертензію у 20-30% чоловіків і жінок у віці 35-50 років. У більш старшому віці число хворих складає в середньому в 2 рази більше. За даними Національного центру здоров'я США в кінці 90-х років артеріальною гіпертензією страждало близько 35 мільйонів американців. Близько 30-35% дорослого населення України страждає підвищеним АТ, а серед людей літнього віку поширеність артеріальної гіпертензії досягає 50-60%.

Підвищений артеріальний тиск (АТ) разом з дисліпідемією, курінням є основним чинником, ведучим до смерті в результаті інсульту або інфаркту міокарду, щорічно тільки в США вмирають близько 650 тис. чоловік, а ще близько 250 тис. повністю втрачають працездатність.

Для лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) застосовується велика кількість препаратів з різним механізмом дії, здатних прямо або опосередковано знижувати високий системний АТ. Антигіпертензивна терапія сьогодні розглядається як важливий компонент стратегії, направленої на зменшення серцево-судинної захворюваності і смертності населення. Міжнародні рандомізовані, контрольовані клінічні дослідження, десятки тисяч хворих, що включили сумарно, артеріальною гіпертензією, показали, що ефективне лікування даної патології дозволяє істотно (на 40-50%) зменшити частоту мозкових інсультів, на 20% знизити серцево-судинну смертність і на 15-20% - частоту інфаркту міокарду.

Все вищесказане визначає важливість проблеми ефективною і безпечною терапії артеріальної гіпертензії для сучасного фармацевта.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Класифікація антигіпертензивних лікарських засобів.

Препарати першої лінії

1. Діуретики.
2. Інгібітори АПФ.
3. Блокатори бета-адренорецепторів.
4. Антагоністи (блокатори) рецепторів ангіотензину II.
5. Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію) тривалої дії.

Препарати другої лінії

1. Блокатори альфа1-адренорецепторів.
2. Агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин)
3. Алкалоїди рауфольфії.
4. Центральні альфа2-агоністи (клонідин, метилдофа, гуанофацин).
5. Прямі вазодилататори (гідралазин, міноксидил).
6. Прямі інгібітори реніну (аліскірен).

Препарати другої лінії є допоміжними (наприклад, використовуються в певних клінічних ситуаціях або являються новими ЛЗ з недостатньою доказовою базою) і для постійного лікування, як самостійні не рекомендуються.

ДІУРЕТИКИ

Діуретики, або сечогінні засоби, - група ЛЗ, які застосовують для регуляції об'єму, або складу рідин організму. Вони підвищують екскрецію натрію та води, пригнічуючи механізм активної реабсорбції натрію в різних відділах ниркових каналців. Діуретики змінюють екскрецію не лише натрію та води, а також калію, кальцію, магнію, хлору, фосфатів і бікарбонатів, що проявляється в основному небажаними ефектами при тривалій терапії цими ЛЗ. Діуретики розрізняються по механізму і силі дії, здатності змінювати кислотно-лужний стан, за швидкістю настання і тривалістю дії. Вони є одними з найчастіше використовуваних засобів для лікування АГ, оскільки мають власний гіпотензивний ефект і підсилюють

ефективність практично усіх інших гіпотензивних засобів.

Механізм антигіпертензивної дії сечогінних (салуретических) засобів, є не лише наслідком втрати організмом Na^+ . Проте, підвищення натрійурезу - провідний ефект салуретиків, що забезпечує їм антигіпертензивну дію. Виснаження запасів концентрації Na^+ в тканинах судин, що сприяє порушенню обміну внутрішньоклітинного Na^+ на позаклітинний Ca^{2+} . В результаті зменшується концентрація Ca^{2+} усередині гладком'язових клітин стінки судин і зменшуються кальцій-залежні механізми їх скорочення. Також втрата клітинами Na^+ призводить до зниження чутливості судин до дії ендогенних речовин, здатних викликати вазоконстрикцію (норадреналін, АТІІ, антидіуретичний гормон, кортикостероїди та ін.).

Антигіпертензивний ефект салуретиків обумовлений також їх здатністю підвищувати концентрацію простагландинів шляхом інгібування активності ферментів (9-кеторедуктази і 15-гидрокси-ПГ-дегідрогенази), які інактивують ПГ. Вплив діуретиків на АТ за допомогою накопичення ПГ в організмі підтверджується зменшенням (але не усуненням) гіпотензивного ефекту при одночасному їх використанні з НПВС (індометацин та ін.) інгібуючих циклооксигеназу та порушують синтез ПГ.

Застосування при АГ діуретичних ЛЗ нині вважається найбільш фізіологічним, що робить їх препаратами вибору при цій патології. Важливо пам'ятати, що при використанні салуретиків може розвиватися стан гипонатріємії і гіпокаліємії. Це вимагає відповідної тактики лікаря. Зокрема потрібен контроль рівня калію в крові, заповнення його втрати препаратами калію у разі потреби. З метою профілактики гіпокаліємії рекомендують дієту багату калієм. Комбіноване застосування з калійзберігаючими діуретиками знижує вірогідність виникнення гіпокаліємії. Комбінація з ІАПФ також запобігає втраті калію. При тривалому використанні тіазидних діуретиків можливий розвиток гиперхолестеринемії з атерогенними змінами ліпопротеїдного спектру крові (збільшення концентрації ЛПДНЩ і ЛПНЩ).

Досить висока антигіпертензивна активність салуретиків, зокрема тіазидних,

стала приводом для використання їх як самостійних АГЛЗ. При недостатній ефективності такого лікування дозу діуретика збільшували. Такий підхід (монотерапія діуретиками) виявився нераціональним. Дані ряду досліджень показали, що високі дози можуть підвищувати ризик раптової смерті. Втрата організмом Na^+ збуджує механізми, спрямовані на його утримання, тобто веде до активізації РАС, що спричиняє за собою зниження ефективності салуретиків. Відмічено, що менші дози салуретиків знижують АТ ефективніше, ніж високі. Для посилення антигіпертензивної дії салуретиків і запобігання їх побічним ефектам використовуються комбінації з іншими ЛЗ.

Сильнодіючі (петльові) діуретики.

Фуросемід, Торасемід, Етакринова кислота, Буметанід, Піретанід

ЛЗ представлені хімічно різноманітними сполуками. Препарати діють в товстому сегменті висхідної частини петлі нефрону і мають потужну, але відносно коротку діуретичну дію.

ЛЗ цієї групи мають здатність блокувати активний транспорт натрію. Ефект реалізується через інгібування транспортного білку, що забезпечує перенесення іонів натрію, калію і хлору через епітеліальні клітини каналців.

Петльові діуретики підвищують екскрецію не тільки натрію, а також калію, хлору, кальцію і магнію. Сульфонамідні ЛЗ, за винятком буметаніду і піретаніду, здатні блокувати карбоангідразу і за рахунок цього підвищувати екскрецію бікарбонатів і фосфатів. Одноразове застосування петльових діуретиків викликає підвищення екскреції сечової кислоти, а регулярний прийом знижує її екскрецію.

ЛЗ цієї групи можуть різною мірою підвищувати нирковий кровообіг. Можливо, цей ефект опосередковано простацикліном, синтез якого діуретики збільшують. Препарати не змінюють швидкість клубочкової фільтрації. Фуросемід і інші петльові діуретики виражено стимулюють утворення реніну, а при зниженні ОЦК викликають рефлекторну активацію СНС і стимулюють механізми внутрішньониркової барорецепції. Компенсаторне підвищення синтезу альдостерону обмежує подальші втрати електролітів і води. Підвищення синтезу простацикліну призводить до розширення венозного русла і зниження тиску наповнення в ЛШ. Цей ефект особливо виражений у фуросеміду і проявляється при

набряку легенів ще до початку діуретичної дії ЛЗ.

Високі дози петльових діуретиків можуть блокувати транспорт електролітів у багатьох тканинах, але клінічне значення має порушення електролітного складу ендолімфи внутрішнього вуха, що проявляється в ототоксичності. При тривалому прийомі петльових діуретиків може виникати дефіцит в організмі калію і натрію. Слід враховувати також, що при одночасному застосуванні цих діуретиків з глюкозознижувачими засобами, включаючи інсулін, можливе зниження їх ефективності.

Етозолін, Тиенілова кислота, Музолімін, – присутні в класифікаціях діуретичних засобів, але не використовуються в зв'язку з наявністю вираженої побічної дії.

Тіазидні та сульфамідні діуретини

Гідрохлортіазид, Клопамід, Хлорталідон, Індапамід, Ксіпамід

Ця група ЛЗ включає сульфонамідні похідні бензотіадіазину (гідрохлоротіазид, метиклотиазид) та нетіазидні сульфонаміди (хлорталідон, клопамід, індапамід). Основним місцем дії усіх цих ЛЗ являється початковий відділ дистального каналця. Проксимальний відділ розглядається як додаткове місце дії. Усі діуретики цієї групи чинять помірну сечогінну дію. Достатня тривалість діуретичного ефекту дозволяє призначати ЛЗ 1 раз на добу.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики умовно можна розділити на два покоління. Перше покоління включає похідні бензотіадіазину (гідрохлоро-тіазид, бендрофлюметіазид, політіазид, та ін.) і фталімідину (хлорталідон та ін.), друге покоління - похідні хлорбензаміду (індапамід, ксіпамід та ін.) і квіназолінона (метолазон). Друге покоління тіазидоподібних діуретиків відрізняється від першого покоління тим, що вони проявляють виражену натрій - і діуретичну дію при нирковій недостатності.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики інгібують транспортний білок, що забезпечує перенесення натрію та хлору в клітини каналцевого епітелію, внаслідок чого знижується реабсорбція цих іонів в дистальних відділах каналців. Деякі ЛЗ цієї групи мають слабку здатність пригнічувати карбоангідразу в

проксимальному відділі каналців і підвищують екскрецію бікарбонатів і фосфатів. Підвищення концентрації натрію в системі збиральних трубочок стимулює його обмін на калій, що призводить до підвищення втрат калію. Одноразовий прийом ЛЗ підвищує, а регулярний знижує екскрецію сечової кислоти. Тіазидні і тіазидоподібні діуретики викликають слабку магнійурію, яка при тривалому прийомі діуретиків може мати клінічне значення, особливо у літніх хворих. При регулярному прийомі препаратів спостерігається зниження екскреції кальцію.

Інгібітори карбоангідази.

Нині ЛЗ цієї групи мають обмежене застосування в якості діуретичних засобів. В Україні використовується один препарат — ацетазоламід (діакарб), що являється сульфаніламідним похідним. Він чинить слабку діуретичну дію, яка реалізується в основному на рівні епітелію проксимального відділу каналців. Як АГЛЗ ця група не використовується.

Калійзберігаючі діуретики

Антагоністи альдостерону: Спіронолактон , Еплеренон

Механізм дії спіронолактону обумовлено його конкурентними антагоністичними взаємовідносинами з альдостероном. Останній стимулює утворення білкових молекул транспортної системи (потенціалнезалежних Na - каналів) в кінцевих відділах дистальних каналців нефрону. Спіронолактон, будучи структурним аналогом альдостерону, конкурує з і зменшує кількість Na -каналів. У зв'язку з цим зменшується реабсорбція іонів натрію, виникають натрійуретичний і діуретичний ефекти. Оскільки транспорт Na^+ в епітеліальні клітини зменшується, апікальна мембрана цих клітин гіперполяризується внаслідок чого потенціал залежні K-канали переходять в непровідний стан; це сприяє зменшенню екскреції Ca^{2+} і збереженню його в організмі ("калій-зберігаючий" ефект). Спіронолактон є малоактивним діуретиком; діуретичний ефект з'являється на 3-4 день лікування. Гіпотензивний ефект препарату слабкий і нестійкий, найчіткіше проявляється при гіперсекреції альдостерону.

Механізм дії: еплеренону є відносно селективним у зв'язуванні

рекомбінантних мінералокортикоїдних рецепторів людини у порівнянні зі зв'язуванням рекомбінантних глюкокортикоїдних, прогестеронових та андрогенних рецепторів. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що бере участь у регуляції артеріального тиску і розвитку серцево-судинних захворювань. Еплеренон викликає тривале збільшення рівнів реніну та альдостерону в плазмі, що пов'язано із регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного зв'язку. Однак підвищення активності реніну в плазмі та рівнів циркулюючого альдостерону не позначається на впливі еплеренону на артеріальний тиск. Еплеренон гальмує розвиток серцевої недостатності (СН) як ішемічної, так і не ішемічної природи. Незалежно від зниження артеріального тиску еплеренон не впливає на діастолічну та систолічну функцію серця та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Еплеренон не впливає на частоту серцевих скорочень, довжину інтервалів QRS, PR або QT.

3.1.5. Інші калійзберігаючи діуретики

Тріамтерен прямо блокує потенціалнезалежні Na^+ -канали апікальних мембран епітеліальних клітин кінцевих відділів дистальних канальців нефрону. В результаті цього пригноблюється реабсорбція натрію, розвиваються натрійуретичний і діуретичний ефекти. Як і при використанні спіронолактону, в результаті гіперполяризації апікальних мембран і переходу потенціалзалежних K^+ каналів в непровідний стан, зменшується екскреція іонів Na^+ з сечею. Сечогінна дія розвивається через 1,5-2 години і триває 6-8 годин.

Амілорід. механізм натрійуретичного і діуретичного ефектів аналогічний тріамтерену. Швидко і повно всмоктується в ШКТ. Метаболізується в печінці на 50%; зв'язок з білками високий - 95%. Період напіввиведення 6-9 годин. Застосовують переважно у поєднанні з іншими діуретиками; при самотійному використанні добова доза складає 0,005-0,02 в один-два прийому. Найбільш частими побічними ефектами амілориду є нудота, блювота, запори, головний біль. У окремих випадках можуть бути причиною дискразій крові.

3.1.6. Антагоністи вазопресину

Антагоністи V2-рецепторів вазопресину можуть розглядатися як новий клас діуретиків, що є «акваретиками», на відміну від фуросеміду – «салуретику». З часом осмотичні зміни спричиняють незначну екскрецію натрію, проте домінуючим ефектом залишається екскреція води. При цьому не відбувається змін інших електролітів та меншої стимуляції реніну, альдостерону і катехоламінів на відміну від ефектів фуросеміду при порівнянному діурезі. Представники цієї групи толваптан (SAMSCA) та кониваптан (VAPRISOL) на цей час в Україні не мають державної реєстрації.

Показаннями для застосування толваптану є клінічно значуща гіперволемічна та еуволемічна гіпонатріємія (натрій сироватки <125 ммоль/л чи менш вираженої симптоматичної резистентної гіпонатріємії з обмеженням рідини), серцева недостатність, синдром інaproприаційної секреції антидіуретичного гормону

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Речовини, здатні блокувати бета-адренорецептори, унеможливають взаємодію НА з цими рецепторами. В результаті цього усувається вплив на мембранну аденілатциклази і затримується створення цАМФ. Лікарські засоби, блокуючі як бета1-, так і бета2-адренорецептори (неселективні бета-адреноблокатори) здатні усувати ефекти ендогенних катехоламінів, що викликаються їх впливом на обидва типи бета-адренорецепторів. Препарати ж, здатні блокувати тільки бета1-адренорецептори, називаються кардіоселективними (селективними бета1-адреноблокаторами), усувають переважно вплив симпатоміметиків, на серце. Селективність дії БАБ може бути виражена в різному ступені, майже завжди вона зменшується або навіть зникає зі збільшенням дози. Селективність дії БАБ значно розширює можливості їх застосування при супутніх захворюваннях і зменшує ризик появи деяких побічних ефектів. Так, селективні БАБ з меншою вірогідністю можуть викликати бронхоспастичні явища, оскільки бета2-адренорецептори розташовані в основному в легенях (блокада цих рецепторів викликає посилення тону бронхів).

З клініко - фармакологічної точки зору також велике значення має характеристика БАБ як речовин, що володіють або не мають власної симпатоміметичної активності. Під власною симпатоміметичною активністю БАБ розуміється їх здатність не лише блокувати, але і активувати бета-адренорецептори (частковий агонізм). Власна симпатоміметична активність БАБ значно поступається адреномиметичній дії ендogenousного медіатора НА. В той же час, завдяки цій активності деякі БАБ не проявляють вираженої кардіодепресивної дії, мають меншу здатність викликати бронхоспазм і брадикардію. Раніше ця властивість БАБ розглядалася як корисне, оскільки вважалося, що воно дозволить зменшити депресивний вплив БАБ на ССС, а БАБ зі ВСА прогнозувалося велике майбутнє. Згодом виявилось, що саме можливість блокади бета-адренорецепторів лежить в основі позитивного впливу БАБ на прогноз захворювання, наявність же ВСА перешкоджає цій дії. Результати клінічних досліджень підтвердили, що БАБ зі ВСА набагато менш ефективні, чим БАБ без ВСА і нині БАБ з ВСА використовуються обмежено.

Деякі БАБ мають додаткову властивість проявляти судинорозширювальну дію. У більшості випадків це досягається за рахунок наявності у них альфа1-адреноблокуючої активності (лабеталол і карведілол). Небіволол проявляє судинорозширювальну дію за рахунок здатності утворювати оксид азоту (NO).

Залежно від розчинності в ліпідах БАБ підрозділяють на ліпофільні (метопролол, пропранолол, окспренолол, ацебутолол, бісопролол, карведілол) і гідрофільні (тімолол, соталол, атенолол). Раніше проводилися паралелі між цими властивостями БАБ і їх ефективністю і здатністю до проявів побічної дії, в першу чергу на центральну нервову систему. Проте результати проведених досліджень не підтвердили ніякої залежності між здатністю того або іншого БАБ розчинятися в жирах і чинити побічні дії.

Механізм антигіпертензивної дії БАБ неоднозначний. Лікарські речовини цієї групи, що не мають власної симпатоміметичної активності, зменшують частоту серцевих скорочень (на 10-30%), а також скоротність міокарду. В результаті цього зменшується серцевий викид. Ймовірно, зменшення серцевого викиду не є єдиним механізмом, що забезпечує БАБ антигіпертензивна дія. Зниження АТ при

застосуванні пропранололу розвивається багато пізніше, ніж зменшення серцевого викиду. В той же час, БАБ, що не мають кардіодепресивної дії (піндолол, окспренолол, ацебутолол), серцевий викид практично не зменшують, але також мають антигіпертензивну дію.

У початковий період застосування БАБ ЗПОС підвищується за рахунок вазоконстрикції, обумовленої пригніченням вазодилатації, що реалізовується через бета-адренорецептори. Через не заблоковані альфа-адренорецептори ендogenous катехоламіни реалізують свою судинозвужувальну дію. Крім того, БАБ збільшують вивільнення катехоламінів наднирковими залозами, що пояснює те, що виникає в початковий період їх застосування підвищення ЗПОС. Зменшення ЗПОС при використанні БАБ розвивається після тривалого їх застосування. Вважають, що зниження ЗПОС пов'язане зі збудженням компенсаторних ауторегулюючих механізмів у відповідь на зменшення серцевого викиду.

При застосуванні неселективних БАБ антигіпертензивна дія виникає через деякий час (1,5-2 тижні), що характеризується зниженням САТ. Надалі, при тривалому прийомі препаратів, через 6-8 тижнів розвивається віддалений гіпотензивний ефект, який характеризується також зниженням ДАТ. Ймовірно, цей механізм обумовлений посиленням вивільнення ПГЕ2 із стінок судин, однією з властивостей якого є вазодилатація, обумовлена пригніченням чутливості альфа1-адренорецепторів; зниженням активності реніну плазми крові і, за рахунок цього, зменшенням пресорних ефектів АПІІ; зменшенням активності СНС, отже, зниженням ЗПОС. Важливий вивід з вищесказаного полягає в тому, що остаточна оцінка антигіпертензивної ефективності призначених хворому БАБ, уточнення їх дозування повинні робитися тільки через декілька днів (як правило, не раніше кінця першого тижня) від початку лікування.

Бета1- та бета2-адреноблокатори (кардіонеселективні) без власної симпатоміметичної активності. Пропранолол, Надолол, Тимолол

Бета1- і бета2-адреноблокатори (кардіонеселективні) з власною симпатоміметичною активністю. Окспренолол, Піндолол

Бета1-адреноблокатори (кардіоселективні) без власної симпатоміметичної активності. Атенолол, Бетаксол, Бісопролол, Метопролол,

Талінолол

Бета1-адреноблокаторы (кардиоселективні) з власною симпатоміметичною активністю. Ацебутолол

Бета1- і бета2-адреноблокаторы (кардионеселективні) з α 1-адреноблокуючою активністю. Карведілол

Бета1-адреноблокаторы (кардиоселективні) з вазодилатуючою активністю. Небіволол

АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ

Не поглиблюючись в полеміку з приводу термінології, речовини, що перешкоджають ефектам кальцію в скорочувальних (міокардіоцити, гладком'язові клітини), пейсмеркерних і провідникових структурах серця в цьому посібнику розглядаються як "антагоністи кальцію". Твердження різними авторами, що терміни "блокатори повільних кальцієвих каналів", "блокатори входу кальцію", "блокатори кальцію", рівно, як і "антагоністи кальцію", некоректні або прийнятні, мабуть, на сьогодні може залишатися предметом дискусії. Діапазон механізмів дії антагоністів кальцію (АК), як відомо, багато ширше, ніж тільки блокада кальцієвих каналів.

Відомо, що обидва типи скорочення гладких м'язів стінки артерій знаходяться в залежності від вільних іонів кальцію, які поступають або з позаклітинного простору через потенціалзалежне або пов'язані з рецепторами кальцієві канали, чутливі до електричних, механічних або фармакологічних дій, або звільняються з внутрішньоклітинних депо механізмом, не пов'язаним з електричним збудженням. АК блокують потенціалзалежний вхід кальцію, пригнічуючи його трансмембранний рух. Таким чином, АК пригнічують усі типи скорочувальної активності гладких м'язів. Найбільш значна судинорозширювальна дія цих препаратів проявляється в коронарних судинах і в периферичних артеріолах великого кола кровообігу.

В результаті зменшення змісту вільних іонів кальцію в гладких м'язах стінки посудин при використанні АК відбувається відокремлення електромеханічного сполучення. Знижується кальцій-залежний тонус, усуваються спастичні скорочення і спазм судин. Розслаблення гладких м'язів резистивних судин

системного кровообігу сприяє зниженню ЗПОС і, отже, зниженню АТ, при цьому підвищується приплив крові до життєво важливих органів - серця, головного мозку, нирок. Гіпотензивний ефект поєднується з помірним натрійуретичним і діуретичним ефектами, що призводить до додаткового зниження судинного опору і об'єму циркулюючої крові. Крім того, антагоністи кальцію позитивно впливають на морфологічні зміни в судинах і інших органах-мішенях АГ.

В результаті зниження АТ АК можуть чинять тригерний вплив на РААС і САС, що призводить до розвитку побічних ефектів. Особливо це властиво короткодійним формам ніфедипіну (не рекомендовані для планової терапії АГ). Сьогодні створені лікарські форми дигідропіридинів пролонгованої дії, які, завдяки повільному збільшенню плазмової концентрації, не викликають активації контррегуляторних механізмів і краще переносяться хворими. Нефропротективний ефект АК базується на усуненні вазоконстрикції ниркових судин і підвищенні ниркового кровотоку. Крім того, АК збільшують швидкість клубочкової фільтрації.

АК мають різну тканинну специфічність. Верапаміл і ділтіазем мають тропність дії одночасно до міокарду і судин, дигідропіридини відрізняються більшою тропністю до судин, причому у деяких з них є вибіркова тропність до коронарних (нісолдипін) або мозкових судин (німодипін)

Подібна тканинна селективність антагоністів кальцію обумовлює різницю ефектів:

- помірна вазодилатація у верапамілу, який має негативний хронотропний, дромотропний і інотропний ефекти;
- виражена вазодилатація у ніфедипіну і інших дигідропіридинів, які практично не впливають на автоматизм, провідність і коротливість міокарду;
- фармакологічні ефекти ділтіазему займають проміжне положення.

Класифікація АК побудована відповідно до відмінностей в хімічній структурі і тканинній селективності. До АК I покоління відносять звичайні пігулки і капсули ніфедипіну, Верапамілу і ділтіазему. АК II покоління представлені лікарськими формами пролонгованої дії ніфедипіну, верапамілу і ділтіазему, а також фелодипіном, нікардипіном, ісрадипіном, німодипіном, нісолдипіном, нїтрендипіном. Нові похідні дигідропіридину - амлодипін і лацидипін відносять до

III покоління АГ. Нові лікарські форми АГ представлені ретардованими пігулками або капсулами, пігулками з двофазним вивільненням лікарської речовини або лікарськими терапевтичними системами.

Протипоказання для призначення АК обумовлені їх несприятливими ефектами на функції міокарду (брадикардія, зниження скоротності міокарду - верапаміл і дилтиазем) і гемодинаміку, особливо при гострих станах, що супроводжуються схильністю до гіпотонії і підвищеною активністю симпатoadреналової системи.

ІНГІБІТОРИ АПФ

**Каптоприл, Еналаприл, Лізіноприл, Моексиприл, Періндоприл,
Раміприл, Спіраприл, Квінаприл, Цилазаприл**

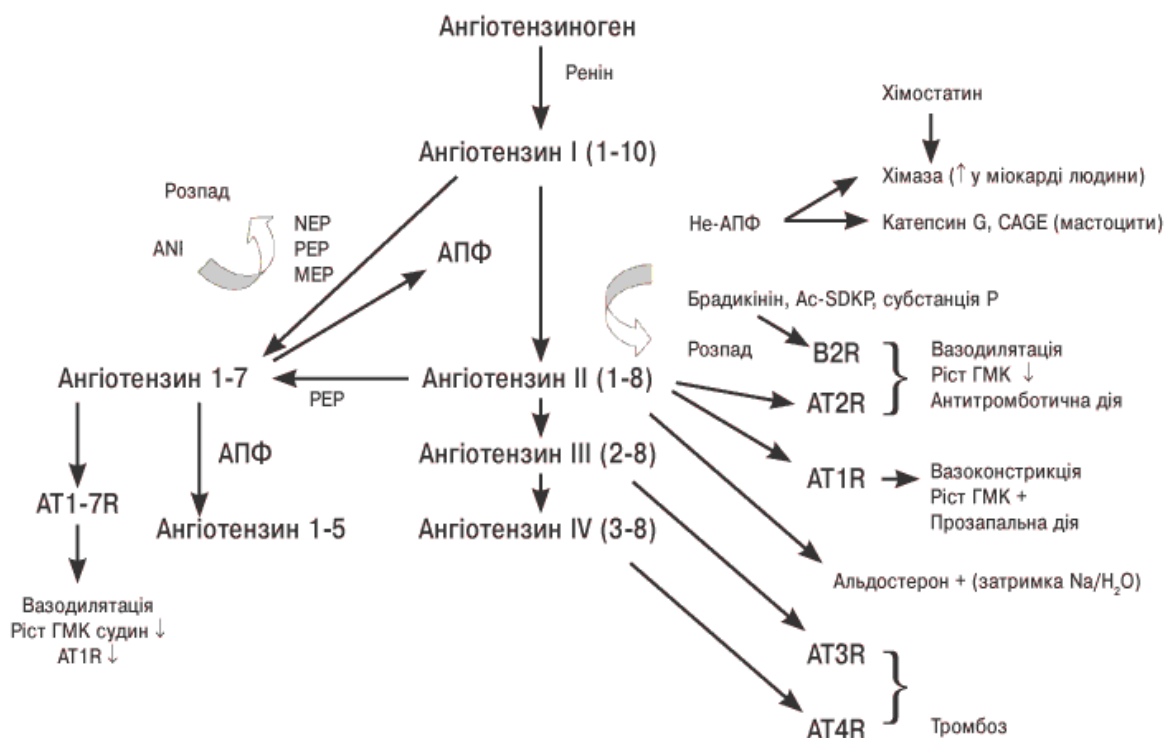
Близько 40 років тому було виявлено, що суміш пептидів з отрути бразильської гадюки здатна інгібувати АПФ в легенях собаки. Подальші дослідження привели до синтезу в 1974 році першого ІАПФ - каптоприлу. Впровадження в клінічну практику в 70-80-і роки XX століття ІАПФ є одним з головних досягнень в лікуванні серцево-судинних захворювань, зокрема, АГ.

Ренін-ангіотензинова система



ЕФЕКТИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ АНГІОТЕНЗИНУ

Важливо розуміти, що ІАПФ, за рахунок пригніблення активності останнього, сприяють зменшенню перетворення ангіотензину-I в АПІІ (тобто запобігає синтезу АПІІ). Це приводить до відокремлення ланцюжка Ренін-ангіотензин-альдостерон і зниженню впливу цього механізму підтримки високого АТ. Зменшення створення і вивільнення альдостерону, що виникає в результаті цього, призводить до підвищення натрійурезу; виведення натрію з організму не супроводжується втратою калію, що може сприяти збільшенню концентрації K^+ при тривалому застосуванні ІАПФ. Втрата Na^+ організмом і, зокрема, тканинами судин призводить до зниження чутливості посудин до АПІІ, що у свою чергу забезпечує підвищення ефективності ІАПФ. Це пояснює доцільність їх комбінування з діуретичними засобами або призначення гіпонатрієвої дієти. ІАПФ у свою чергу



запобігають підвищенню синтезу АПІІ, що виникає внаслідок збільшення синтезу реніну, обумовлене втратою натрію (наприклад, при використанні діуретиків).

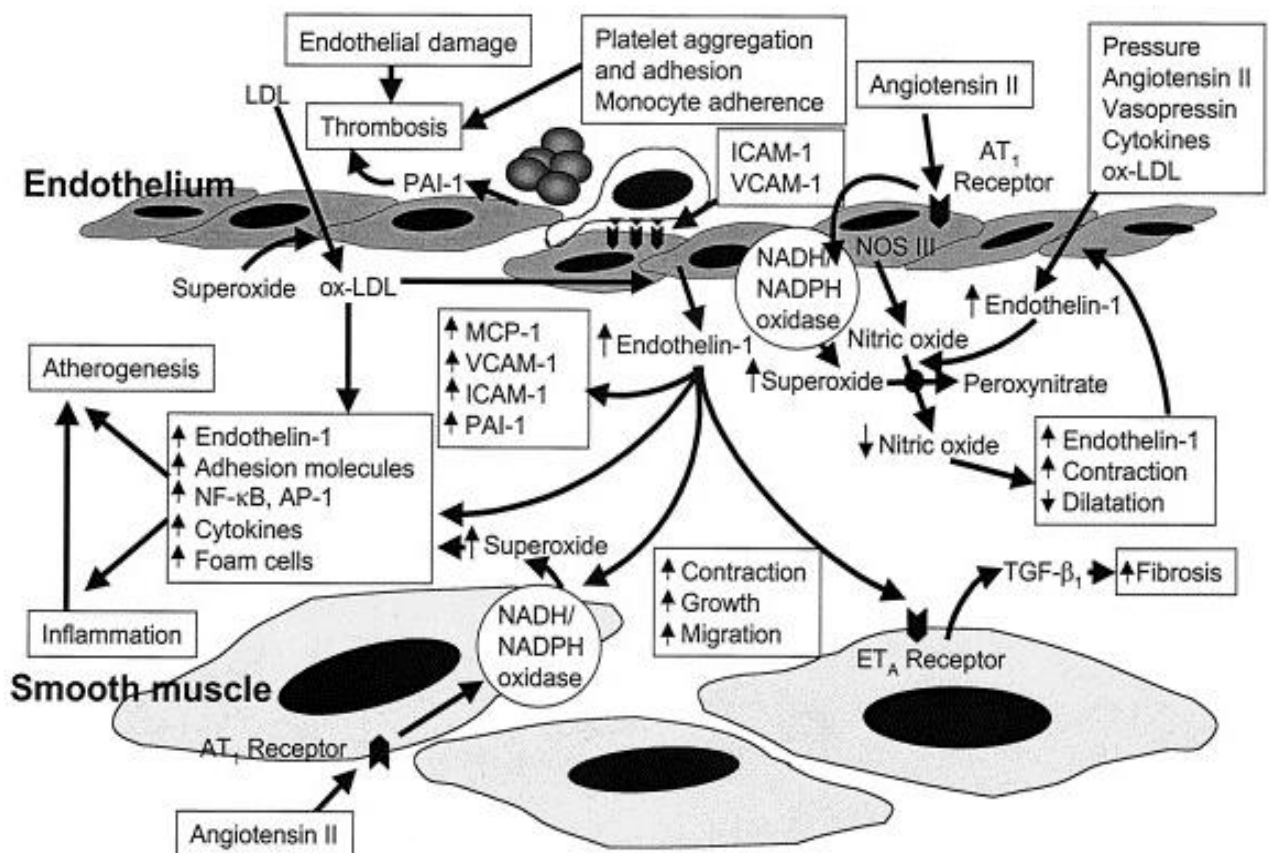
Протипоказаннями до призначення ІАПФ служать: двосторонні стенози ниркових артерій; стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки; важка ниркова недостатність стан після трансплантації нирки; виражена гіперкаліємія (більше 5,5 ммоль/л); виражена артеріальна гіпотонія (сistolічне АТ нижче 90 мм рт. ст.); аортальний стеноз і інші перепони відтоку крові з лівого шлуночку; легенево-

серцева недостатність; вагітність; період годування грудьми; дитячий вік; гематологічні порушення (порфірія, лейкопенія, важка анемія); індивідуальна гиперчутливість до препаратів цієї групи.

Побічний ефект, що найчастіше зустрічається, - розвиток сухого кашлю. Частота складає за різними даними 0,7-25%. Зазвичай він з'являється впродовж першого місяця лікування. Характерне посилення кашлю вночі і в положенні лежачи. Механізми розвитку сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ виникає більшою мірою за рахунок підвищення концентрації брадикініну.

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АТІІ

Блокатори рецепторів ангіотензину (АТ) ІІ - клас гіпотензивних препаратів, діючих на РААС. Появою цього нового перспективного класу гіпотензивних ЛЗ ознаменувалися 90-і роки ХХ століття. завдяки глибокому вивченню механізмів функціонування залежних від АТ ІІ біологічних процесів і відкриття в організмі людини специфічних рецепторів, через які АТ ІІ реалізує свої ефекти. Нині найбільш вивчені два типи рецепторів до АТ ІІ, що виконують різні функції : АТ1 і АТ2 :



Вплив ангіотензину ІІ на клітини судин

Фармакокінетичні характеристики БРАІІ

Препарат	Епросарта	Лозарта	Вальсарта	Ірбесарта	Кандесарта	Телмісарта
	н	н	н	н	н	н
Проліки						
Афінність						
Блокада рецепторів*	К	К	НК	НК	НК	НК
Біодоступність						
Максимальна концентрація (г)						
Р 450						
Добова доза, мг						
Елімінація нирки/печінка						

конкурентна (К) або неконкурентна (НК)

Препарати другої лінії

. БЛОКАТОРИ АЛЬФА1-АДРЕНорецепторів.

Празозин, Доксазозин, Тамсулозин, Теразозин.

Здатність блокаторів α -адренорецепторів ефективно знижувати артеріальний тиск відома давно, проте неселективна блокада цього виду рецепторів (наприклад, під дією фентоламіну) супроводжується великою кількістю побічних ефектів і обмежує клінічне застосування таких препаратів. Перший селективний α_1 -адреноблокатор, празозин, застосовується для лікування артеріальної гіпертензії з 1976 року. На цей час синтезовані нові α_1 -адреноблокатори, доксазозин і теразозин,

що відрізняються від празозину більш тривалою дією.

Відомо, що два різних типи α -адреноблокаторів – α_1 і та α_2 - відрізняються по локалізації та виконують різні функції.

- α_1 - рецептори, розташовані на постсинаптичній мембрані нейрона; беруть участь у передачі сигналу за допомогою катехоламінів іншим нейронам або ефektorним клітинам, в тому числі гладком'язових клітин судин; активація цих рецепторів викликає вазоконстрикцію;

- α_2 - рецептори, локалізовані на пресинаптичній мембрані нейрона; контролюють надходження норадреналіну в синаптичну щілину за принципом негативного зворотного зв'язку; знижують виділення норадреналіну при його накопиченні в синаптичній щілині.

Блокада α_1 -адренергічних рецепторів гладких м'язів судин попереджає вазоконстрикцію, індуковану катехоламинами. При цьому α_2 -адренорецептори пресинаптичної мембрани нейрона не блокуються, що зберегає механізм зворотного зв'язку, інгібуючи додаткове вивільнення норадреналіну (НА).

Селективні α_1 -адреноблокатори є конкурентними антагоністами постсинаптичних α_1 -рецепторів. Ці препарати запобігають активацію α_1 -адренорецепторів під дією катехоламінів - як циркулюючих, так і вивільняються нейронами.

Неселективні α -адреноблокатори (фентоламін, феноксибензаміном) блокують також пресинаптичні α_2 -адренорецептори, що усуває інгібуючий ефект вивільнення норадреналіну в синаптичну щілину; в результаті все більша кількість норадреналіну надходить в кровотік, розвивається тахікардія і швидко виникає тахіфілаксія зі зниженням гіпотензивного ефекту. При призначенні селективних α_1 -адреноблокаторів механізм зворотного зв'язку не порушується.

Механізм гіпотензивної дії α_1 -адреноблокаторів: зниження тону судин гладких м'язів судин зі зменшенням загального периферичного судинного опору без значимого зміни серцевого викиду.

Особливості гіпотензивної дії α_1 -адреноблокаторів:

- відбувається розширення як резистивних, так і ємнісних судин; розширення венозних судин з депонуванням крові в вісцеральних венах може викликати

постуральна гіпотензія на початку лікування або при будь-якому збільшенні дози препарату, особливо при призначенні швидкодіючого празозину;

- вазодилатація не супроводжується помітною рефлекторною активацією симпатoadреналової системи і тахікардією;

- α 1-адреноблокатори ефективно знижують ДАТ (дозволяють досягти цільового рівня ДАТ, якщо це не вдалося при призначенні інших препаратів);

- сприятливо впливають на добовий профіль АТ - дозволяють, при призначенні на ніч, забезпечити нічне зниження АТ і попередити підйом АТ в ранні ранкові години, коли відзначається підвищена частота серцево-судинних ускладнень;

гіпотензивну дію може супроводжуватися невеликою затримкою рідини з розвитком псевдотолерантності (рівні реніну і альдостерону знижуються в меншій мірі, ніж при призначенні інших антиадренергічних препаратів).

Поряд зі зниженням артеріального тиску системна блокада α 1-адреноблокатори пов'язана з розвитком ряду інших - кардіальних, екстракардіальних і метаболічних ефектів.

Побічні ефекти α 1-адреноблокаторів: постуральна гіпотензія, запаморочення, тахікардія, слабкість, сонливість, головний біль, периферичні набряки, гастроінтестинальні порушення, сухість у роті, закладеність носа, у жінок - можливо нетримання сечі.

Постуральна гіпотензія у відповідь на прийом першої дози - найбільш серйозний побічний ефект. Вона виникає протягом 30-90 хвилин після прийому препарату, особливо при призначенні короткодійного препарату (празозину) хворим з зменшеним внутрішньосудинним об'ємом рідини. Цього ефекту вдається уникнути, якщо на початку терапії призначати α -адреноблокатори в низьких дозах, і не застосовувати цю групу препаратів у хворих з зневодненням, в тому числі викликаним активної діуретичної терапією.

3.7. АГОНІСТИ ІМІДАЗОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (МОКСОНІДИН)

Агоністи імідазолінових рецепторів I підтипу.

Препарати клонідіноподібних антигіпертензивних препаратів центральної

дії, що володіють високою селективністю відносно І1-імідазолінових рецепторів. Основними представниками цього класу лікарських засобів є **моксонідин і рилменидин**.

Імідазолінові рецептори І підтипу локалізуються в ЦНС (в ядрах ретикулярної формації, роstralної вентролатеральної області довгастого мозку), їх активація до збільшення синтезу арахідонової кислоти та інгібіції Na^+/H^+ іонообмінних каналів. Припускають, що імідазолінові рецептори належать до сімейства нейроцітокінових рецепторів. Активація центральних І1-рецепторів призводить до зниження артеріального тиску і зменшення частоти серцевих скорочень, внаслідок центрального переважного впливу на периферичну симпатичну нервову систему. Рилменидин і моксонідин мають високу селективність відносно І1-рецепторів. Їх афінність до І1-рецепторів більш ніж в 100 разів перевершує спорідненість до α_2 -адренорецепторів. Для обох ліків характерний виражений гіпотензивний ефект, іноді супроводжується незначним седативним дією. Гіпотензивна дія агоністів імідазолінових рецепторів і викликаного ними зниження периферичного судинного опору пов'язані з їх вираженою периферичною симпатолітичною активністю. При цьому стимуляція І1-рецепторів викликає лише незначне зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Показано, що брадикардія при застосуванні клонідину більшою мірою пов'язана зі стимуляцією α -адренорецепторів.

АЛКАЛОЇДИ РАУВОЛЬФІЇ.

Одним з представників цієї групи є Резерпін – алкалоїд раувольфії з нейролептичною та гіпотензивною діями. Належить до групи лікарських засобів, які блокують адренергічні нейрони. Механізм дії полягає у здатності препарату виснажувати тканинні запаси біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) в центральній нервовій системі (структурах кортико-гіпоталамічного центру, особливо задньої частини гіпоталамусу), одночасно запаси норадреналіну зменшуються також в адренергічних нервових закінченнях, в судинній стінці, міокарді, мозковій речовині надниркових залоз. Для відновлення запасів катехоламінів потрібно 2-4 тижні. Вплив резерпіну безпосередньо на катехоламіни

пов'язано з блокадою взаємодії їх з АТФ і магнієм на етапі перетворення дофаміну в норадреналін, порушенням механізму депонування останнього, що призводить до блокаді адренергической передачі в цілому. Резерпін перешкоджає захопленню та накопиченню катехоламінів і серотоніну в центральній та периферичній нервовій системі, спричиняє рефлекторну ваготонію. Розширює кровоносні судини, уповільнює частоту серцевих скорочень і спричиняє тривале зниження артеріального тиску.

У зв'язку з цим зменшується не тільки інтенсивність вазоконстрикторних впливів, але і знижується міогенний тонус судин шляхом впливу на катіонні взаємини в гладких м'язах.

Гіпотензивна дія супроводжується зниженням як систолічного, так і діастолічного тиску, зменшенням серцевого викиду і частоти скорочення серця. Об'ємна швидкість коронарного кровотоку спочатку зростає, потім зменшується. Зниження загального периферичного опору не супроводжується значною зміною хвилинного обсягу крові.

Поряд зі зниженням артеріального тиску збільшується нирковий кровотік, посилюється клубочкова фільтрація.

Резерпін входить до складу: Адельфан, Раусед, Рауседан Рауседил, Резерпайд, Роксиноид, **Нормотенз**, Серфин, Серпазил

ЦЕНТРАЛЬНІ АЛЬФА 2-АГОНИСТИ.

Клонідин (клофелін), метилдофа (допегіт), гуанфацин

Основна фармакотерапевтична дія клонідину реалізується на рівні нейрогуморальної регуляції судинного тону; після проходження через гематоенцефалічний бар'єр стимулює α_2 -адренорецептори, знижує потік симпатичних імпульсів з ЦНС і пригнічує вихід норадреналіну з нервових закінчень; стійкій гіпотензивній дії може передувати короточасна гіпертензія за рахунок впливу на периферичні α -адренорецептори; гіпотензивний ефект супроводжується зниженням периферичного опору судин, включаючи ниркові; знижує внутрішньоочний тиск і має слабку седативну дію, посилює вплив аналгетиків, зменшує симптоми опіатної та алкогольної абстиненцій, відчуття

страху.

Метилдофа - Препарат, що діє на центральні механізми регуляції артеріального тиску. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр; метаболізується з утворенням альфа-метилнорадреналіну, що в центральній нервовій системі стимулює постсинаптичні альфа-адренорецептори нейронів стовбура мозку, що призводить до пригнічення вазомоторного центру. Гіпотензивний ефект при довгостроковому прийомі препарату пов'язаний в основному із зниженням загального периферичного опору судин. Хвилинний об'єм крові змінює мало. Підвищує швидкість клуб очкової фільтрації та нирковий кровообіг, знижує рівень реніну в плазмі крові. Викликає також помірне зменшення серцевого викиду та частоти серцевих скорочень. Дія препарату проявляється через 2 години після застосування та триває 24 – 48 годин.

ПРЯМІ ВАЗОДИЛЯТОРИ.

Гідралазин, міноксидил.

Препарати цієї групи, гідралазин і міноксидил, викликають вазодилатацію шляхом прямої дії на гладком'язові клітини судин. Гідралазин почали застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії з початку 50-х років, спочатку - в комбінації з резерпіном і діуретиком, пізніше - в поєднанні з діуретиком і β -адреноблокатором. Ці комбінації ефективно знижують АТ у більшості пацієнтів, навіть при важкій артеріальній гіпертензії. Однак гіпотензивну дію прямих вазодилаторів супроводжується вираженою активацією контррегуляторних систем, а також великим числом і серйозністю побічних ефектів.

Механізм гіпотензивної дії прямих вазодилаторів: розслаблення гладких м'язів артеріол (судин опору) зі зниженням загального периферичного опору і артеріального тиску.

Міноксидил викликає вазодилатацію шляхом відкриття АТФ-залежних калієвих каналів гладких м'язів судин. Дія гідралазина пояснюють пригніченням транспорту кальцію в клітину або вивільненням внутрішньоклітинних іонів.

Під впливом периферичної вазодилатації і зниження артеріального тиску стимулюються барорецептори судин, що призводить до підвищення симпатичної

активності і проявляється збільшенням частоти скорочень серця, ударного об'єму і серцевого викиду. Ця реакція доповнюється підвищенням вивільнення реніну у відповідь на симпатичну стимуляцію і зниження артеріального тиску, а значить відбувається затримка натрію і збільшення об'єму рідини. Активація контррегуляторних механізмів при використанні прямих вазодилататорів в режимі монотерапії викликає розвиток тахіфілаксії з швидким зниженням їх гіпотензивного ефекту. Крім того, тривала терапія прямими вазодилататорами супроводжується збільшенням гіпертрофії лівого шлуночка, також в результаті підвищення симпатичної активності.

ПРЯМІ ІНГІБІТОРИ РЕНІНУ.

Расілез

Аліскірен є активним при оральному застосуванні, не пептидним, могутнім і селективним інгібітором реніну у людини. Аліскірен специфічно досягає РАС, блокуючи тим самим перетворення ангіотензину на ангіотензин I і знижуючи рівні активності реніну плазми (АРП), ангіотензину I і ангіотензину II.

Ренін виводиться нирками у відповідь на зниження об'єму крові і ренальної перфузії. Цей відгук ініціює цикл, який включає РАС і гомеостатичний зворотний зв'язок. Ренін розщеплює ангіотензиноген з утворенням неактивного дека пептиду ангіотензину I (Ang I). Ang I переходить в активний октапептид ангіотензин II (Ang II) за допомогою АПФ. Ang II є потужним вазоконстриктором, який забезпечує вивільнення катехоламінів з мозкової речовини надниркових залоз і пресинаптичних нервових закінчень. Він також підсилює секрецію альдостерону і реабсорбцію натрію. Спільно дані ефекти призводять до підвищення артеріального тиску. Хронічне зростання Ang II призводить до експресії маркерів і медіаторів запалення і фіброзу, які обумовлюють ураження органів. Ang II також інгібує вивільнення реніну, що чинить негативний зворотний ефект на систему. Зростання АРП призводить до підвищення серцево-судинних ризиків у пацієнтів з гіпертензією та нормотензією.

Всі агенти, які інгібують цю систему, включаючи інгібітори реніну, пригнічують негативний зворотний зв'язок, призводячи до компенсаторного

підвищення концентрації реніну в плазмі. Коли таке підвищення виникає при лікуванні інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), воно супроводжується підвищенням рівнів АРП. При лікуванні аліскіреном ефекти зворотного зв'язку нейтралізуються. В результаті цього при застосуванні аліскірену як моно терапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами знижуються рівні АРП, Ang I і Ang II.

Лікування аліскіреном знижує АРП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. В клінічних випробуваннях зниження АРП становило від 50 до 80 %. Аналогічне зниження АРП встановлене при комбінуванні аліскірену з іншими антигіпертензивними препаратами.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ

Гіпертензивний криз (ГК) - це клінічний синдром, обумовлений відносно швидким підвищенням артеріального тиску (АТ), погіршенням регіонарного кровообігу, майже завжди супроводжується появою або посиленням розладів з боку органів-мішеней і загального самопочуття. ГК неоднорідні по клінічних проявах і прогнозі, можуть представляти загрозу життю або здоров'ю хворого. Рівень АТ не є єдиним критерієм для діагностики ГК. Як правило, ГК виникають у хворих з АГ в анамнезі. В основному, це особи, які або взагалі не отримують терапію, або лікуються неадекватно.

Критеріями гіпертензивного кризу є:

раптовий початок;

значне підвищення АТ;

поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней .

Будь-яка затримка лікування у разі ускладненого кризу може викликати безповоротні наслідки або смерть. Лікування повинне розпочинатися з внутрішньовенного введення одного з препаратів, вказаних в таблиці

Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії, хв	Час дії	Примітка
--------------------	--------------------------	--------------------	---------	----------

Вазодилататори				
Нітропрусид натрію	В/в, краплинно 0,25-10 мкг/кг/хв (50- 100 міліграм в 250-500 мл 5% глюкози)	невідкладно	хв	Для термінового зниження АД при будь-якому кризі. Вводити тільки за допомогою спеціального дозатора при моніторингу АД
Нітрогліцерин	в/в, краплинно 50-200 мкг/хв		хв	Особливо ефективний при гострій СН, НІМ
Нікардіпіну гідрохлорид	в/в, краплинно 5-15 мг/г		г	Ефективний при більшості криз. Не використати у хворих з СН, у хворих ІХС обережно
Верапаміл	в/в 5-10 міліграм, можна продовжити в/в краплинно 3-25 мг/г		хв.	Не використовується у хворих з СН та на фоні БАБ
Гідралазин	в/в, болюсно 10- 20 міліграм на 20 мл физ. р-ну або в/в краплинно 0,5 мг/хв, або в/м 10-50 мг		2-6 г	Переважає при еклампсії. Повторне введення через 2-6 г
Еналаприлат	в/в 1,25-5 мг		6 г	Ефективний при гострій недостатності лівого шлуночку
Німодипин	в/в краплинно, 15 мкг/кг/ч,		2-4 ч	При субарахноїдальному крововиливі

	потім 30 міліграм/кг/ч			
Антиадренергічні препарати				
Лабеталол	Початкова доза 0,3-1,0 мг/кг макс 20 мг повільно, або із швидкістю 0,4- 1,0 мг/кг/г бо в/в максимально довести до 300 мг.		4-6 ч	Ефективний при більшості кризу. Не застосовувати у хворих з СН
Есмолол	в/в краплинно 250-500 мкг/кг/мін 1 мін, потім 50-100 мкг/кг - 4 мін			Є препаратом вибору при аневризмі аорти і післяопераційної гіпертензії, що розширює.
Пентамін	в/в 0.2-0.75 мл (дозу титрувати) або в/м 0.3-1.0 мл 5% р-р		2-4 г.	Протипоказаний хворим літнього віку. Викликає ортостатичну гіпотензію
Фентоламін	в/в або в/м 5-15 міліграм (1-3 мл 0.5% р-р)	1-2 мін	3-10 хв	Переважно при феохромоцитомі, синдромі відміни клофеліну
Інші препарати				
Фуросемід	в/в, болюсно 40-	мін	6-8 г	Переважно при гіпертензивному кризі з гострою серцевою або нирковою недостатністю

Магнію сульфат	в/в, болюсно 5-20 мл 25% р-р	мін	3-4 г	При судомах, еклампсії вагітних
----------------	------------------------------	-----	-------	---------------------------------

У разі неможливості негайно здійснити внутрішньовенну інфузію до її початку можна застосувати сублінгвальний прийом деяких ліків : нітратів, ніфедипіну, клонідину, каптоприлу, БАБ і/або внутрішньом'язову ін'єкцію клофеліну, фентоламіну або дібазолу. Ніфедипін у деяких хворих може викликати інтенсивний головний біль, а також неконтрольовану гіпотензію особливо у поєднанні з сульфатом магнію, тому його застосування слід обмежити хворими, які добре реагували на цей препарат раніше (під час планового лікування). Перевагу слід надавати препаратам з короткою дією (нітропрусид натрію, нітрогліцерин), оскільки вони дають керований антигіпертензивний ефект. Препарати тривалої дії небезпечні можливим розвитком некерованої гіпотензії. Оптимальне зниження АД - на 25% від початкового рівня. Різкіше зниження АД підвищує ризик ускладнень: зменшення мозкового кровообігу (аж до розвитку коми), коронарного кровообігу (виникає стенокардія, аритмія, іноді інфаркт міокарду). Особливо великий ризик ускладнень при раптовому зниженні АД у хворих літнього віку з вираженим атеросклерозом судин мозку.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Епідеміологія артеріальної гіпертензії. Есенціальна та симптоматична гіпертензії.
2. Класифікація гіпертонічної хвороби.
3. Сучасні принципи терапії артеріальної гіпертензії.
4. Клінічна фармакологія (фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні дії, взаємодія) антигіпертензивних ЛЗ:
 - а) діуретиків;
 - б) бета-адреноблокаторів;
 - в) антагоністів кальцію;
 - г) інгібіторів АПФ;
 - д) блокаторів ангіотензинових рецепторів.
5. Методи контролю ефективності антигіпертензивної терапії.

6. Виписати в рецептах і написати показання до застосування наступних ЛЗ: каптоприл, еналаприл, гіпотіазид, етакринова кислота, амілорид, спіронолактон, інспра, каптопрес, бісопролол, метопролол, доксазозин, лозартан, валсартан, амлодіпин, ділтіазем, індапамід.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.
2. Курація хворих.
3. Аналіз листів лікарських призначень.
4. Рішення ситуаційних задач:

1. В аптеці чоловік пред'явив рецепт на еналаприл і амілорид. Про який можливий побічний ефект необхідно попередити хворого? Яка тактика фармацевта?_____

2. В аптеку звернувся хворий, що страждає на гіпертонічну хворобу та стенокардію. Які ЛЗ необхідно йому порекомендувати? _____

3. В аптеку за допомогою звернувся хворий зі скаргами на головні болі в потиличній ділянці, нудоту, мерехкотіння «мушок» перед очима. Яка тактика фармацевта? Рекомендуйте ЛЗ, укажіть шлях введення препаратів. _____

4. В аптеці хвора пред'явила рецепт на каптопрес і гіпотіазид. Дайте оцінку даній комбінації ЛЗ. Тактика фармацевта. _____

5. В аптеку звернувся хворий із проханням порекомендувати ЛЗ для лікування артеріальної гіпертензії. Супутнє захворювання – аденома передміхурової залози. Ваші рекомендації?_____

6. 58-літній хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом 3 років. Рік тому переніс ІМ, відзначалися напади за грудинного болю, перебої в роботі серця. Об'єктивно: ЧСС 90 уд. за 1 хв, АТ 180/90 мм.рт.ст., на ЕКГ екстрасистолія передсердь, гіпертрофія лівого шлуночку, рубцові зміни міокарда. Порекомендуйте антигіпертензивні ЛЗ для хворого._____

7. 70-літній хворий страждає ГХ, яка проявляється головним чином головними болями, запамороченням. Турбує також задишка при помірному навантаженні (підйом на другий поверх). Лікарські препарати приймає не регулярно. Аускультативно – у легенях, без хрипів. Пульс 58 уд за хв, АТ 195/95 мм.рт.ст. Ваші рекомендації відносно антигіпертензивної терапії даного хворого?_____

8. Хворий гіпертонічною хворобою II стадії протягом 5 тижнів приймає еналаприл, уперше призначений йому терапевтом. В останні два дні його почав турбувати сухий кашель, м'язові болі. Поясніть механізм виникнення цього ефекту. Ваші рекомендації щодо тактики подальшого лікування._____

9. Хвора Н., 52 років, пройшла стаціонарний курс лікування (метопролол + гіпотіазид) із приводу гіпертонічної хвороби. Виписалася у задовільному стані, АТ – 130/85 мм.рт. ст. Однак в амбулаторних умовах самостійно припинила приймання антигіпертензивних ЛЗ. Який вид побічної дії ліків може виникнути у хворої? Ваші рекомендації. _____

10. Хвора М., 58 років, страждає на гіпертонічну хворобу II стадії та бронхіальну астму. Лікар призначив пропранолол 20мг 4 р/д, лізиноприл 5мг 1р/д, триметазидин 1т 3р/д. Дайте оцінку призначеному лікуванню. Відповідь обґрунтуйте. Ваші рекомендації щодо подальшого лікування пацієнта. _____

11. Хворому на артеріальну гіпертензію з супутнім декомпенсованим цукровим діабетом лікар призначив атенолол, гіпотіазид та еналаприл. Оцініть тактику лікаря. Обґрунтуйте відповідь. _____

5. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію. Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія. Гіпертензивний криз (АТ 190/100 мм.рт.ст.).

- | | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| 1. Tab. Nifedipini 0,01 | 6. Sol. Nospani 2%-2 ml |
| По 1 таб. під язик | По 2 мл п/ш 1 раз на добу |
| 2. Sol. Clophelini 0,001%-1ml | 7. Sol. Droperidoli 0,25%-10 ml |
| По 1 мл в/м 2 рази на день | По 5 мл в/в 2 рази на добу |
| 3. Sol. Dibazoli 0,5%-2 ml | 8. Tab. Dichlothiazidi 0,025 |
| По 1 мл в/м 2 рази на день | По 2 таб. 1 раз на день (вранці) |
| 4. Tab. Lozartani 0,05 | 9. Tab. Furosemidi 0,04 |
| По 1 таб. 1 раз на день | По 1 таб. 1 раз на день |
| 5. Tab. «Panangin» | |
| По 1 таб. 2 рази на день | |

Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II ст

По 1 таб. 3 рази на день

1. Tab. Ac. Etacrynici 0,05

6. Tab. «Panangin»

По 1 таб. 1 раз вранці

По 1 таб. на день

2. Tab. Triamtereni 0,05

7. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml

По 1 капс 2 рази на день

По 2 мл 1 раз на день

3. Sol. Aminazini 2,5% -2 ml

8. Tab. Neodicumarini 0,1

По 2 мл в/м

По 1 таб. на день

4. Sol. Clophelini 0,001%-1 ml

9. Sol. Dibazoli 0,5%-2 ml

По 1 мл в/м 2 рази на день

По 1 мл в/м 2 рази на день

5. Tab. Captoprili 0,25

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ГХ.

2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих кардіологічного профілю.

4. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В КАРДІОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ

ВВЕДЕННЯ

Серцева недостатність — це патологічний стан, коли серце внаслідок порушення насосної функції не може забезпечувати органи і тканини необхідною кількістю крові у відповідності до метаболічних потреб тканин.

З клінічної точки зору серцева недостатність являє собою синдром, типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичних навантажень, затримка рідини, прогресуючий характер та обмеження тривалості життя.

З патофізіологічної точки зору серцева недостатність — це неспроможність серця (за відсутності зниження об'єму циркулюючої крові та рівня гемоглобіну) забезпечити кров'ю тканини відповідно до їх метаболічних потреб у стані спокою та (або) під час помірних фізичних навантажень. Розвиток серцевої недостатності робить значно важчим клінічний перебіг захворювання і в більшості випадків є безпосередньою причиною смерті хворого.

В залежності від швидкості розвитку серцеву недостатність поділяють на хронічну та гостру. За хронічної- всі зміни розвиваються поступово.

Критерії клінічного діагнозу серцевої недостатності. Діагноз серцевої недостатності базується на двох глобальних критеріях: наявності суб'єктивних симптомів і об'єктивних ознак серцевої недостатності та об'єктивних доказів дисфункції серця (систолічної та /або діастолічної) у стані спокою, отриманих за допомогою інструментального дослідження (насамперед ехокардіографії).

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Епідеміологічна інформація

Середній показник поширеності хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед дорослого населення, за даними різних країн, становить від 1,5 до 5,5 %. З віком поширеність ХСН прогресивно зростає, становлячи 10 % і більше серед осіб

віком понад 70 років.

Найбільш частою етіологічною причиною на сьогодні вважають ішемічну хворобу серця (ІХС), яка, за даними епідеміологічних і багатоцентрових клінічних досліджень, діагностується у 60–75 % таких хворих. Є вагомі підстави вважати, що друге місце серед етіологічних факторів ХСН займає системна АГ, проте часте поєднання ІХС і АГ утруднює оцінку справжньої ролі останньої у виникненні ХСН. Вагомим фактором ризику розвитку ХСН є також цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Серед інших причин розвитку ХСН провідними є дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) і клапанні вади серця, на інші причини ХСН у розвинених країнах припадає в цілому не більше 5 % випадків.

Прогноз хворих із клінічними проявами ХСН дуже серйозний, більше половини таких пацієнтів помирає протягом подальших 5 років. Клінічний прогноз ХСН є тим гірший, чим вищий ступінь її клінічної тяжкості. Так, показник смертності протягом одного року у пацієнтів I–II ФК за NYHA становить 6–10 %, зростаючи до 25–50 % у пацієнтів із тяжкою (IV ФК за NYHA) ХСН. Пацієнти із симптомною ХСН та збереженою ФВ ЛШ (> 40 %) характеризуються кращою виживаністю (приблизно вдвічі, за даними 5-річного спостереження) порівняно з пацієнтами із ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Клінічні стадії: I; IIА; IIБ; III.

СНІ, СНIIА, СНIIБ та СНIII відповідають критеріям I, IIА, IIБ та III стадій хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935):

I — початкова недостатність кровообігу; виявляється лише при фізичному навантаженні (задишка, тахікардія, втомлюваність); у спокої гемодинаміка та функції органів не порушені;

II — виражена тривала недостатність кровообігу; порушення гемодинаміки (застій у малому та великому колі кровообігу і т.п.), порушення функції органів та обміну речовин виражені у спокої;

період А — початок стадії, порушення гемодинаміки виражене помірно; відмічається порушення функції серця або тільки якогось з його відділів;

період Б — глибокі порушення гемодинаміки, страждає вся серцево-судинна

система;

III — кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжке порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин та функцій органів, необоротні зміни структури тканин та органів.

Варіанти серцевої недостатності:

— зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ $< 40\%$);

— зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ $\geq 40\%$).

Функціональний клас кардіологічних пацієнтів визначається за критеріями, запропонованими Нью-Йоркською Кардіологічною Асоціацією (New York Heart Association - NYHA). Відповідно цій класифікації виділяють наступні 4 класи ХСН:

- Клас I – відсутність обмеження фізичної активності. У пацієнтів із захворюванням серця звичайний ступінь фізичної активності не викликає появи таких симптомів, як стомлюваність, задишка, серцебиття.

- Клас II – помірне обмеження фізичної активності. В стані спокою самопочуття пацієнтів із захворюванням серця не змінюється. При звичайній фізичній активності виникають стомлюваність, задишка, серцебиття або стенокардія.

- Клас III – значне обмеження активності. У пацієнтів із захворюванням серця в стані спокою скарги відсутні, при фізичній активності меншого рівня, чим звичайний, розвиваються порушення самопочуття у вигляді задишки, стомлюваності, серцебиття.

- Клас IV – неможливість переносити будь-яку фізичну активність без відчуття дискомфорту. Симптоми у пацієнта із захворюванням серця є навіть в стані спокою. При будь-якій вираженості фізичної активності відчуття дискомфорту збільшується.

За ступенем вираженості: безсимптомна, симптомна, рефрактерна.

Лікування ХСН

Пацієнтам з ХСН починають медикаментозне лікування, щоб зменшити симптоми та поліпшити прогноз. Лікування пацієнтів з ХСН має здійснюватися необмежено довго під контролем клінічного стану та переносимості лікування.

1. Інгібітори ренін-ангіотензин-аотдостеронова системи (РААС)

(1) Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) показані усім (за відсутності протипоказань) пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II–IV), які мають ФВ ЛШ $< 40\%$.

(2) Блокатори рецепторів ангіотензина II (БРА II). БРА надають можливість зниження ефектів ангіотензина II. Крім того набагато рідкіше можуть викликати кашель та ангіоневротичний набряк. Таким чином БРА показані усім пацієнтам, які не переносять ІАПФ внаслідок кашлю або ангіоневротичного набряку.

(3) Препарати з групи ARNI (напр. валсартан/сакубітріл) об'єднують ефекти БРА з інгібуванням неприлізіна-фермента, що викликає розпад натрійуретичних пептидів, брадикініна, адреномедуліна та інших вазоактивних пептидів, і протидіє вазоконстрикції.

2. Бета-блокатори (ББ) показані (за непереносимості останніх — у поєднанні з БРА), усім (за відсутності протипоказань) пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II–IV), які мають ФВ ЛШ $< 40\%$.

3. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) показані у поєднанні з ІАПФ (за непереносимості останніх — із БРА) та з ББ, усім пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II–IV), які мають ФВ ЛШ $\leq 35\%$.

4. Івабрадин показаний пацієнтам із синусовим ритмом та ФВЛШ $\leq 35\%$, в яких частота серцевих скорочень (ЧСС) лишається не меншою ніж 70/хв на фоні прийому оптимізованої рекомендованої схеми фармакотерапії, що включає ІАПФ (за непереносимості — БРА), ББ у максимально переносимих дозах та АМР (за непереносимості — БРА). Призначення івабрадину також може бути розглянуто у пацієнтів з ХСН, синусовим ритмом та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, в яких ЧСС лишається не меншою за 70/хв, які отримують ІАПФ (або БРА), АМР (або БРА), але не переносять ББ.

5. Дигоксин може призначатися:

а) на додаток до ББ, гемодинамічно стабільним пацієнтам з ХСН та персистуючою або постійною формою фібриляцією передсердь (ФП), в яких за допомогою самого лише ББ не вдається досягти адекватного контролю частоти шлуночкових скорочень (ЧШС);

б) пацієнтам з ХСН та персистуючою або постійною формою ФП, які не переносять ББ, з метою контролю ЧШС.

Пацієнтам з ХСН у стані гострої декомпенсації, що мають ФП із високою ЧШС, дигоксин може бути застосований внутрішньовенно інфузійно з метою контролю ЧШС.

Добові дози дигоксину при ХСН за нормального рівня креатиніну плазми становлять 0,125–0,25 мг, а в осіб похилого віку — 0,0625–0,125 мг. Застосування у хворих з ХСН підтримуючої добової дози дигоксину понад 0,25 мг не рекомендується.

6. Діуретики показані незалежно від варіанта СН (зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ) декомпенсованим хворим. Адекватне застосування діуретиків у таких пацієнтів дозволяє досягти еуволемічного стану, усунути відповідну клінічну симптоматику та підвищити толерантність до побутових фізичних навантажень. У більшості амбулаторних пацієнтів з ХСН існує потреба у постійній підтримувальній терапії діуретиками з метою запобігання гіперволемії.

При ХСН перевага, як правило, віддається петльовому діуретику. Тіазидні діуретичні засоби зазвичай характеризуються менш потужною дією та є менш ефективними у пацієнтів з нирковою дисфункцією. Втім комбінування тіазидного діуретика з петльовим може бути ефективним внаслідок їхньої синергістичної дії, у подоланні рефрактерного набрякового синдрому.

7. Пероральні антикоагулянти (ПАК) показані таким категоріям пацієнтів з ХСН:

а) з постійною, персистуючою та пароксизмальною формами ФП за наявності факторів ризику тромбоемболій із сумою балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 ;

б) з перенесеним епізодом артеріальної тромбоемболії будь-якої локалізації або венозної тромбоемболії;

в) з візуалізованим(ими) тромбом(ами) у будь-якій з порожнин серця — лише непрямі ПАК (антагоністи вітаміну К);

г) з неоперованим мітральним стенозом — лише непрямі ПАК;

д) з протезованими клапанами серця — лише непрямі ПАК.

Прийом непрямих антикоагулянтів повинен супроводжуватися регулярним

моніторингом міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке має підтримуватися у межах 2,0–3,0, а у хворих з протезованими клапанами серця — 2,5–3,5. Лікування пероральними прямими ПАК (прямі інгібітори Ха-фактора, прямі інгібітори тромбіну) на відміну від непрямих антикоагулянтів не потребує лабораторного контролю показників згортання крові, але має здійснюватися з урахуванням стану ниркової функції та віку пацієнта згідно з інструкціями до їх застосування.

8. Антитромбоцитарні засоби. Ацетилсаліцилова кислота (75–100 мг на добу) та клопідогрель — в комбінації або окремо — показані хворим із ХСН на фоні ІХС з гострим коронарним синдромом, перкутанними втручаннями, стенокардією, перенесеним ІМ — відповідно до чинних стандартів лікування зазначених категорій пацієнтів.

9. Внутрішньовенні препарати заліза, а саме карбоксимальтоза заліза, можуть бути розглянуті у симптомних пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ < 40 %, які мають лабораторні ознаки залізодефіциту (феритин сироватки < 100 мкг/л або феритин сироватки 100–299 мкг/л у поєднанні з насиченням трансферину залізом < 20 %) з метою зменшення клінічної симптоматики, поліпшення переносимості фізичних навантажень та покращення якості життя.

10. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти. Їх призначення з метою зниження ризиків смерті та госпіталізації з серцево-судинних причин може бути розглянуте у пацієнтів з симптомною (NYHA II–IV ФК) СНзнизФВ, які отримують ІАПФ (або БРА), ББ та АМР.

12. Медикаментозне лікування пацієнтів з СН зі збереженою ФВ.

Єдиного стандарту лікування таких хворих не існує. Принциповий алгоритм допомоги передбачає:

- 1) адекватне лікування (фармакологічне або хірургічне) основного захворювання;
- 2) адекватне лікування супутньої патології;
- 3) терапію симптомів та циркуляторних порушень, притаманних СН;
- 4) застосування діуретиків у пацієнтів з ознаками гіперволемії.

ЛЗ, показані хворим з маніфестом (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас реко- ментації	Рівень доказів
Рекомендується призначати ІАПФ (разом з бета-адреноблокаторами (ББ)) пацієнтам з маніфестною СНзнизФВ. Мета — зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A
Рекомендується призначати бета-адреноблокатор (разом з ІАПФ) пацієнтам з маніфестною СНзнизФВ стабільного перебігу. Мета — зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A
Рекомендується призначати АМР пацієнтам із СНзнизФВ, яка залишається маніфестною попри лікування ІАПФ і бета-адреноблокатором. Мета — зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A

ЛЗ, рекомендовані окремим категоріям хворих на маніфесту (II-IV ФК)

СН зі зниженою ФВЛШ

Рекомендації	Клас реко- ментації	Рівень доказів
Діуретики		
Рекомендується призначати діуретики хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета — покращення суб'єктивної симптоматики і здатності до фізичних навантажень	I	B
Слід обговорити доцільність призначення діуретиків хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	IIA	B

БРА/інгібітор неприлізину		
Рекомендується призначати сакубітріл/валсартан замість ІАПФ амбулаторним хворим із СН знижФВ. яка залишається маніфестною. незважаючи на оптимальну терапію ІАПФ, бета-І адреноблокаторами та АМР. Мета — подальше зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті		В
Інгібітор І_f-каналів		
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим з ФВЛШ $\leq 35\%$ і синусовим ритмом з частотою у спокої ≥ 70 уд/хв. незважаючи на терапію рекомендованими дозами бета-адреноблокаторів (або нижчими дозами, які хворі можуть максимально переносити), ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті	ІІА	В
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим з ФВЛШ $\leq 35\%$ і синусовим ритмом з частотою у спокої ≥ 70 уд/хв., які не переносять бета-адреноблокатори або які мають протипоказання до їх прийому. Хворі мають отримувати також ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті	ІІА	С
БРА		
Рекомендується призначати БРА симптомним хворим, які не переносять ІАПФ (хворі мають отримувати також бета-адреноблокатори та АМР). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті	І	В
Можна обговорити доцільність призначення БРА хворим, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-адреноблокаторами, та які не переносять АМР. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та смерті	ІІВ	С

Гідралазин та ізосорбїду динїтрат		
Слід обговорити доцїльнїсть призначення гїдралазину та ізосорбїду динїтрату у пацїєнтів, якї вважають себе чорношкірими, з ФВЛШ $\leq 35\%$ або з ФВЛШ $\leq 45\%$ у поєднаннї з дилатацїєю ЛШ, якщо, незважаючи на лїкування ІАПФ, бета-адреноблокатором і АМР залишається ІІІ—ІV ФК. Мета — зниження ризику госпїталїзацїй, спричинених СН та смертї	ІІА	В
Можна обговорити доцїльнїсть призначення гїдралазину та ізосорбїду динїтрату у пацїєнтів з манїфестною СНзнизФВ, якї не можуть переносити прийом ані ІАПФ, ані БРА (або якщо цї препарати протипоказанї). Мета — зниження ризику смертї	ІІВ	В
Іншї засоби з менш очевидним позитивним впливом		
Дигоксин		
Можна обговорити доцїльнїсть призначення дигоксину пацїєнтам із синусовим ритмом, якї залишаються симптомними незважаючи на терапїю ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором та АМР. Мета — зниження ризику госпїталїзацїй (як спричинених СН так і загальних)	ІІВ	В
ω - 3 ПНЖК		
Можна обговорити доцїльнїсть призначення ω -3 ПНЖК пацїєнтам з манїфестною СН. Мета — зниження ризику госпїталїзацїй, спричинених серцево-судинними причинами та серцево-судинної смертї	ІІВ	В

Лїкарські засоби

Групи препаратів	Непатентовані назви
Інгібітори АПФ	Еналаприл Каптоприл Лїзиноприл Раміприл

	Трандолаприл
Бета-блокатори	Бісопролол Карведилол Метопролол — сукцинат ретард Небіволол
Антагоністи мінерало- рецепторів	Спіронолактон Еплеренон
Блокатори рецепторів ангіотензину II	Кандесартан Валсартан Лозартан
Серцеві глікозиди	Дигоксин
Блокатори I _F -току у синусовому вузлі	Івабрадин
Діуретики	Фуросемід Торасемід Гідрохлортіазид Індапамід Ксипамід Еплеренон
Антикоагулянти	Варфарин Ривароксабан Дабігатран Апіксабан
Антитромбоцитарні засоби	Ацетилсаліцилова кислота Клопідогрель
Статини	Аторвастатин Розувастатин Симвастатин
Антиаритмічні засоби	Аміодарон
Антиангінальні засоби	Ізосорбід динітрат

	Амлодипін Триметазидин
Інші засоби	Заліза карбоксимальтоза, Метформін

Ліки з доведеним сприятливим впливом на клінічний прогноз ХСН зі зниженою ФВЛШ та їх дози

Засіб	Стартова доза	Цільова доза
<i>ІАПФ</i>		
Каптоприл	6,25 мг 3 р/добу	50 мг 3 р/добу
Еналаприл	2,5 мг 2 р/добу	20 мг 2 р/добу
Лізиноприл	2,5-5,0 мг/добу	20-35 мг/добу
Раміприл	2,5 мг/добу	10 мг/добу
Трандолаприл	0,5 мг/добу	4 мг/добу
<i>Бета-адреноблокатори</i>		
Бісопролол	1,25 мг/добу	10 мг/добу
Карведилол	3,125 мг 2 р/добу	25 мг 2 р/добу
Метопрололу сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг/добу	200 мг/добу
Небіволол	1,25 мг/добу	10 мг/добу
<i>БРА</i>		
Кандесартан	4-8 мг/добу	32 мг/добу
Валсартан	40 мг 2 р/добу	160 мг 2 р/добу
Лосартан	50 мг/добу	150 мг/добу
<i>АМР</i>		
Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу
Спіронолактон	25 мг/добу	50 мг/добу
<i>БРА/інгібітор неприлізину</i>		
Сакубітриг/валсартан	49/51 мг 2 р/добу	97/103 мг 2 р/добу
<i>Інгібітор І_f-каналів</i>		
Івабрадин	5 мг 2 р/добу	7,5 мг 2 р/добу

Дози діуретиків. що застосовуються у хворих на ХСН

Діуретик	Стартова доза, мг		Звичайна добова доза, мг	
<i>Петльові діуретини</i>				
Фуросемід	20-40		40-240	
Буметанід	0,5-1,0		1-5	
Торасемід	5-10		10-20	
<i>Тіазидові діуретини</i>				
Гідрохлортіазид	25		12,5-100	
Метолазон	2,5		2,5-10	
Індапамід	2,5		2,5-5	
Ксипамід	10		10-40	
<i>Калійзберігаючі діуретики</i>				
	+	-	+	
	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	- ІАПФ/БРА
Спіронолантон/еплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амілорид	2,5	5	5-10	10-20
Тріамтерен	25	50	100	200

Аритмії серця – порушення частоти, ритмічності, послідовності збудження та скорочення відділів серця.

Аритмії виникають у результаті помітних структурних змін провідної системи при будь-якому захворюванні серця та (або) під впливом вегетативних, ендокринних та інших метаболічних порушень. Аритмії можливі при інтоксикаціях і деяких лікарських впливах. Деякі форми аритмії зустрічаються у практично здорових людей (дихальна аритмія).

Причини виникнення аритмій:

- функціональні фактори, які викликані дисбалансом вегетативної нервової системи;
- органічні враження міокарда,
- порушення електролітного обміну, перше за все гіпокаліємії,

-ятрогенні фактори.

Порушення функції автоматизму - синусова брадікардія, синусова аритмія, синусова тахікардія, атріовентрикулярний ритм, дисоціація з інтерференцією, ідіовентрикулярний ритм, слабкість синусового вузла.

Порушення функції збудливості - екстрасистолія (синусова, передсердна, атріовентрикулярна, шлуночкова), пароксизмальна тахікардія (передсердна, з АВ-вузла, шлуночкова).

Порушення функції провідності - синоаурикулярна блокада (неповна, повна), передсердношлуночкова блокада, внутрішньошлуночкова блокада (ніжок пучка Гіса, його гілок і кінцевих розгалужень), синдром WPW.

Порушення функції скоротливості - альтернуючий пульс.

Порушення функції збудливості і провідності - фібриляція і тріпотіння передсердь, фібриляція і тріпотіння шлуночків.

Основні групи антиаритмічних засобів:

I клас – блокатори швидких натрієвих каналів:

IA – збільшують ширину комплексу QRS (уповільнюють внутрішньошлуночкову провідність), збільшують тривалість інтервалу P-R (уповільнюють атріовентрикулярну провідність) при високих концентраціях; збільшують тривалість інтервалу Q-T і потенціалу дії; збільшують рефрактерні періоди.

IB – суттєво не впливають на внутрішньошлуночкову, атріовентрикулярну провідність (не збільшують ширину комплексу QRS та тривалість інтервалу P-R); вкорочують фазу реполяризації та тривалість інтервалу Q-T; підвищують поріг фібриляції.

IC – збільшують тривалість комплексу QRS (уповільнюють внутрішньошлуночкову провідність) і інтервалу P-R (уповільнюють атріовентрикулярну провідність); суттєво не впливають на фазу реполяризації і тривалість потенціалу дії; викликають незначні зміни рефрактерності.

II клас – бета-адреноблокатори.

III клас – подовжують (уповільнюють) фазу реполяризації, збільшують потенціал дії, блокатори кальцієвих каналів.

IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів.

Допоміжні препарати для лікування аритмії: серцеві глікозиди (дігосин, строфантин), препарати калію (хлорид калію, панангін, аспаркам), препарати магнію (магнію сульфат), аденозинтрифосфат (АТФ).

Класифікація Vaughan Williams у модифікації Harrison та основні властивості антиаритмічних препаратів

Клас	Препарат	Місце дії	Сфера застосування
IA	Хінідин; прокаїна-мід (новокаїнамід); дизопірамід (ритмілен); аймалін (гілуритмал), морицизин (етмозин)	ГП, П, Ш	ША, НША
IB	Лідокаїн; мексилетин (мексаритм), токаїнід (тонокард)	Ш	ША
IC	Енкаїнід (енкаїд); флекаїнід (тамбокор); етацизин; алапінін; пропафенон (ритмонорм)	П, ГП, Ш	ША, НША
II	Бета-блокатори: про-пранолол (анаприлін); метопролол (корвітол); атенолол (тенолол); бетаксол (локрен); карведилол (коріол)	СВ, АВ	ША, НША
III	Аміодарон (кордарон); дронедазон (мультак), соталол (гілукор); дофетилід (тикосин); ібутилід (корверт); бретилій (бретилор)	СВ, АВ, П, ГП, Ш	ША, НША
IV	Верапаміл (фіноптин) Дилтіазем (діакордин)	СВ, АВ	НША

Примітки: АВ - атріовентрикулярний вузол. ГП - система Гіса — Пуркінє. НША — надшлуночкові аритмії, П - передсердя. СВ- синусовий вузол. Ш - шлуночки. ША - шлуночкові аритмії.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Класифікація хронічної недостатності кровообігу та ХСН (клінічні форми, стадії та функціональні класи), їх діагностичні критерії (скарги, анамнез, об'єктивні дані, лабораторні й інструментальні методи дослідження).

2. Клінічна фармакологія лікарських препаратів для лікування ХСН (клінічні аспекти фармакодинаміки, комбіноване застосування ліків і їх взаємодія; можливі побічні дії, їх прогнозування й профілактика).

3. Клінічні прояви інтоксикації серцевими глікозидами, її лікування й профілактика.

4. Критерії оцінки ефективності й безпеки фармакотерапії ХСН.

5. Клінічна фармакологія антиаритмічних лікарських препаратів з різних фармакологічних груп (мембранодепресантів, місцевих анестетиків, бета-адреноблокаторів, антиадренергічних засобів, антагоністів кальцію).

6. Виписати в рецептах: новокаїномід, лідокаїн, кордарон, етацизин, дигоксин, дигітоксин, верапаміл, добутамін, еналаприл, каптоприл, гідрохлортиазид, спіронолактон, фуросемід, карведилол, метопролол.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

5. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.

6. Курація хворих.

7. Рішення ситуаційних задач.

8. Аналіз листів лікарських призначень.

1. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. Препарат взаємодіє з відповідним рецепторним апаратом (β - і α -адренорецепторами), уповільнює частоту серцевих скорочень та зменшує скоротливість міокарду.

а) визначить препарат _____

б) вкажіть фармакологічну групу, до якої він належить і механізм дії _

2. Хвора Д., 70 років, звернулася до дільничного терапевта з приводу харчового отруєння. Останні 2 дні жінка відмічає нудоту, періодичну блювоту, нещодавно з'явилися жовті кола перед очима, та перебої в роботі серця. Якою на Вашу думку повинна бути тактика лікаря, коли відомо, що дана особа знаходиться на обліку з діагнозом хронічної серцевої недостатності і отримує дігосин по 0,25 мг 2 рази на день, каптоприл по 12,5 мг 3 рази на день та фуросемід по 40 мг 1 раз на тиждень? Які заходи щодо лікування хворої необхідно провести? Якою повинна бути тактика подальшого лікування пацієнтки? _____

3. В аптеці хворий пред'явив фармацевтові рецепти на дігосин і гіпотіазид, виписані лікарем-терапевтом. Які можливі ускладнення при комбінованому застосуванні даних препаратів? Ваші рекомендації для профілактики цих ускладнень. _____

4. Проаналізуйте наведені нижче комбінації лікарських препаратів. Укажіть, які з них раціональні, а які неприпустимі й чому:

дігосин + атропіну сульфат _____

дігосин + анаприлін _____

дігосин + гіпотіазид _____

строфантин + дігосин _____

ренітек + гіпотіазид _____

строфантин + калію оротат _____

ніфедипін + пропранолол _____

верапаміл + пропранолол _____

5. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію.

Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз, ХСН 3 ФК.

1. Tab. Riboxini 0,2

По 1 таб. 3 рази на день

2. Tab. Prednisoloni 0,005

По 2 таб. на день

3. Tab. Digitoxini 0,001

По 1 таб. 1 раз на добу

4. Sol. Kalii chloridi 4% - 50ml

Вводити в/в крап.

5. Tab. Dichlothiazidi 0,025

По 2 таб. на добу - 10 днів

6. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml

Вводити по 2 мл в/в

7. Cocarboxylasae 0,05

Вводити в/м 1 раз на день

8. Sol. Retabolili 5%- 1 ml

По 1 мл 1 раз на тиждень

9. Tab. Triamtereni 0,05

По 1 таб. 2 рази на день

10. Tab. Enalapril 0,02

По 1 таб. 1 раз на добу

Діагноз: Ревматизм, постійно-рецидивуючий перебіг, мітральний стеноз.
ХСН 3 ФК.

1. Tab. Verospironi 0,025

По 1 таб. 3 рази на день

2. Panangini 10 ml

Вводити в/в повільно

3. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED

Вводити в/м 4 рази на добу

6. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

По 4 таб. 2 рази на день

7. Tab. Ibuprofeni 0,2

По 2 табл. 3 рази на день

8. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml

Вводити в/в повільно 1 раз на день

4. Tab. Voltareni 0,025

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

5. Tab. Riboxini 0,2

По 2 таб. 2 рази на день

9. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 2 рази на день

10. Tab. Lysinoprili 0,01

По 1 табл. 1 раз на день

Діагноз: ГБ 2 ст., фібриляція передсердь, тахісистолічна форма. ХСН 2 ФК.

1. Sol. Adalati 0,01

По 1 таб. 2 рази на день

2. Tab. Anaprilini 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

3. Tab. Digoxini 0,00025

По 1 таб. 3 рази на день

4. Sol. Furosemidi 1% - 2,0 ml

По 2 мл в/м 1 раз на 3 дні

5. Tab. Kalii orotatis 0,5

По 2 таб. 3 рази на день

6. Tab. Labetaloli 0,1

По 1 таб. 3 рази на день

7. Tab. Novocainamidi 0,25

По 1 таб. 3 рази на день

8. Cordiamini 1,0 ml

По 2 мл в/м 2 рази на день

9. Tab. Spironolactoni 0,025

По 2 таб. 2 рази на день

10. Tab. Enalaprili 0,01

По 1 таб. 2 рази на добу

Діагноз: ІХС: постінфарктний кардіосклероз, ХСН 3 ФК. Гостра лівошлуночкова недостатність, набряк легенів (АТ 140/110 мм.рт.ст.)

1. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml

Вводити в/в повільно 1 раз на день

2. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 2 рази на день

3. Sol. Nitroglycerini 1% - 2,0 ml

Вводити в/в крап.

4. Sol. Pentamini 5% - 1,0 ml

По 1 мл в/м 1 раз на день

5. Sol. Furosemidi 1% - 2,0 ml

По 4 мл в/в струменево

6. Tab. Atenololi 0,05

По 1 табл. 1 раз на день

7. Sol. Benzohexonii 2,5% - 1,0 ml

По 1 мл в/м 1 раз на день

8. Sol. Morphini hydrochl. 1% - 1,0 ml

По 0,5 мл в/м 2 рази за годину

9. Tab. Dichlothiazidi 0,025

По 1 табл. 1 раз на день

10. Cordiamini 1,0 ml

По 2 мл в/м 2 рази на день

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ХСН, порушеннях ритму серця.

2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих кардіологічного профілю.

5. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ. СИМПТОМИ ТА СИНДРОМИ ПРИ ОСНОВНИХ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ОБМІННО- ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СУГЛОБІВ.

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) – гостре запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається у зв'язку з гострою інфекцією, викликану β-гемолітичним стрептококом групи А у схильних осіб, переважно у дітей і підлітків 7-15 років.

ВЕЛИКІ КРИТЕРІЇ: 1.Кардит. 2.Поліартрит. 3.Хорея. 4.Кільцеподібна еритема

5.Підшкірні вузлики

МАЛІ КРИТЕРІЇ: 1.Клінічні дані: артралгія; лихоманка. 2.Лабораторні дані.

3.Зростання гострофазових реактивів: ШОЕ, СРБ.

4.Подовження інтервалу PQ.

Ознаки попередньої стрептокової інфекції: зростання гемолітичного стрептокока при бактеріологічному дослідженні матеріалу із зів'язки та високий титр або зростання титру антистрептококових антитіл.

Наявність 2 великих критеріїв і ознак попередньої стрептокової інфекції або 1 великого, 2 малих критеріїв і ознак попередньої стрептокової інфекції дає змогу поставити діагноз ГРЛ.

Лікування. Етіотропна терапія – антибіотики пеніцилінового ряду, макролідні антибіотики, інші. Протизапальна терапія:

а) НПЗП (курс лікування 1-1,5 міс, за необхідності 3-5 міс.).

б) глюкокортикостероїдні препарати (ГКС).

в) амінохінолінові препарати.

Основа первинної профілактики складає антимікробна терапія гострої та хронічно-рецидивуючої інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт), викликану β-гемолітичним стрептококом А. Вторинна профілактика: тривалість вторинної профілактики антибіотиками встановлюється індивідуально для кожного пацієнта:

не менше 5 років – для хворих, які перенесли гостру ревматичну лихоманку без кардита (артрит, хорея);

більше 5 років (або протягом всього життя) – для хворих, які перенесли первинну або вторинну атаку гострої ревматичної лихоманки з ураженням серця (особливо при наявності вади серця або її формуванні).

Критерії ефективності та очікувані результати лікування:

1. Відсутність кардіальних і артралгічних синдромів.
2. Нормалізація показників активності запального процесу.
3. Нормалізація титрів стрептококових антитіл.
4. Стабільність морфофункціональних показників по ехокардіографії з боку клапанів і камер серця.

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це системне захворювання сполучної тканини, що розвивається на основі генетично обумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, що призводить до утворення безлічі антитіл до власних клітин і їх компонентів та виникненню імунотоксичного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем.

Діагностика:

1.Еритема «метелик». Фіксована еритема, плоска або така, що піднімається над поверхнею шкіри, на вилицях, з тенденцією до поширення на назолабіальні складки.

2.Дискоїдний вовчак. Еритематозні плями, що піднімаються, з щільно прилягаючими роговими лусочками і закупореними волосяними фолікулами; згодом на місці висипань формується рубцева атрофія.

3.Фотосенсибілізація. Поява висипки після надмірної інсоляції (дані анамнезу або спостереження лікаря).

4.Виразки порожнини рота. Ульцерація ротової, носової порожнин, глотки.

5.Артрит. Неерозивний артрит, що уражає 2 і більше периферичних суглобів, що характеризується хворобливістю, припухлістю і випотом.

6.Серозит:

а) плеврит: переконливі дані анамнезу про плевритичний біль або шум тертя плеври, зафіксований лікарем, або наявність плеврального випоту; або б)

перикардит: зафіксовані на ЕКГ ознаки перикардиту або шум тертя перикарда чи наявність перикардіального випоту.

7. Ураження нирок:

а) персистуюча протеїнурія: більше 0,5 г на добу або більше +++, якщо підрахунок не проводиться;

б) циліндурія: еритроцитарні, гемоглобінові, зернисті, восковидні, чи змішані циліндри.

8. Ураження нервової системи:

а) судоми або б) психоз.

Під час відсутності провокуючих ліків або метаболічних порушень, таких як уремія, кетоацидоз або електролітний дисбаланс.

9. Гематологічні зміни: а) гемолітична анемія, з ретикулоцитозом або б) лейкопенія, менше 4000/мм³ у двох і більше дослідженнях, або в) лімфопенія, менше 1500/мм³, у двох і більше дослідженнях, або г) тромбоцитопенія, менше 100000/мм³ під час відсутності провокуючих ліків.

10. Імунологічні порушення: а) анти-ДНК: антитіла до нативної ДНК у високому титрі, або б) анти-Sm: присутність антитіл до Sm ядерного антигену, або в) виявлення антифосфоліпідних антитіл на підставі:

високого рівня Ig або Ig антикардіоліпінових антитіл;

виявлення вовчакового антикоагулянту з використанням стандартної методики;

Хибно-позитивна серологічна реакція на сифіліс протягом не менше 6 місяців, підтверджена РІБТ або РІФ.

11. Антиядерні антитіла. Високі титри антиядерних антитіл у РІФ або еквівалентній реакції в будь-який момент часу, при відсутності ліків, здатних викликати медикаментозний червоний вовчак.

За наявності 4 або більше з 11 вищеперерахованих критеріїв можна поставити діагноз СЧВ. Чутливість становить 96%, специфічність – 96%.

Лікування

1. Застосування ГКС (абсолютні показання – ураження центральної нервової системи, нирок та висока активність процесу).

2. Застосування імуносупресорів.

3. Амінохінолонові препарати при низькій активності процесу на тлі фотосенсибілізації і помірного ураження шкіри та суглобів, можливо в поєднанні з глюкокортикостероїдами.

4. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) при стійких артритах, бурситах, поліміалгіях.

5. Екстракорпоральні методи (на тлі прийому ГКС і цитостатиків) – плазмаферез, імуносорбція, селективна імуносорбція.

6. Антикоагулянти, антиагреганти і простагландини:

Критерії ефективності та очікувані результати лікування

1. Відсутність або зворотній розвиток клінічних ознак загострення.

2. Нормалізація або зниження показників запалення і нормалізація імунного статусу.

3. Нормальна або незначно знижена функція нирок.

4. Поліпшення і стабілізація гематологічних порушень.

Системна склеродермія – системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні прогресуючий фіброз та розповсюджена судинна патологія за типом облітеруючої мікроангіопатії, що призводить до розвитку генералізованого синдрому Рейно, індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів (легень, серця, нирок, травного каналу).

Діагностика

А.ВЕЛИКИЙ КРИТЕРІЙ: проксимальна склеродермія – симетричне потовщення, натяг та індурація шкіри пальців і шкіри проксимальніше п'ястно-фалангових і плюсне-фалангових суглобів. Можливі пошкодження кінцівок, обличчя, шиї, тулуба (грудної клітини і живота).

Б.МАЛІ КРИТЕРІЇ:

1. Склеродактілія: вищеописані зміни шкіри не виходять за межі пальців.

2. Остеоліз кінчиків пальців, як результат ішемії.

3. Фіброз базальних відділів легень: ознаки компактного або кістозного фіброзу, переважно в базальних відділах обох легень, що виявляються при стандартній рентгенографії грудної клітки; може приймати вигляд дифузного

стільникового малюнка або «стільникової легені». Ці зміни не повинні бути пов'язані з первинним захворюванням легень.

При наявності одного великого чи двох малих критеріїв можна поставити діагноз ССД.

Чутливість становить 97%, специфічність – 98%.

Лікування

1. Лікування антифіброзними засобами.

2. НПЗП при вираженому суглобовому синдромі в комбінації з глюкокортикостероїдами.

3. ГКС при підгострому та гострому перебігу ССД з II або III ступенями активності процесу.

4. Блокатори кальцієвих каналів.

5. Антиагреганти.

6. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ).

7. Простагландини.

8. Антикоагулянти прямі та непрямі.

9. Лікувальна гімнастика, масаж і локальна терапія.

Критерії ефективності та очікувані результати лікування

1. Зменшення або відсутність клінічних ознак синдрому Рейно.

2. Стабілізація і відсутність прогресування шкірних симптомів склеродермії.

3. Зворотній розвиток, відсутність або мінімальне ураження внутрішніх органів.

4. Позитивна динаміка лабораторних показників активності запального процесу.

Остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче незапальне захворювання суглобів невідомої етіології, яке характеризується дегенерацією хряща та структурними змінами субхондральної кістки, а також явним або прихованим помірно вираженим синовітом.

Діагностика:

ОА кистей

1.Біль, ригідність або почуття скутості у кистях, найчастіше вдень протягом минулого місяця

2.Щільне потовщення двох або більше суглобів (див. нижче*).

3.Менше 3-х припухлих п'ястнофалангових суглобів, або а)тверде потовщення двох чи більше дистальних міжфалангових суглобів, або б)неправильне положення одного або декількох суглобів (див. нижче*).

* II і III дистальні міжфалангові суглоби; II і III проксимальні міжфалангові суглоби; зап'ястно-п'ястковий суглоб на обох кистях.

Чутливість становить 93 %, специфічність - 97 %.

Коксартроз

Клінічні симптоми:

1.Біль у кульшовому суглобі.

2. Внутрішня ротація менше 15 градусів.

3.ШОЕ менше 45 мм/год (при відсутності ШОЕ замість згинання кульшового суглобу менше 115 градусів) або

4. а)внутрішня ротація менше 15 градусів;

б)біль при внутрішній ротації;

в)ранкова скутість менше 60 хвилин;

г)вік більше 50 років.

Чутливість становить 86 %, специфічність - 75%.

Клінічні та рентгенологічні симптоми: біль у кульшовому суглобі і, щонайменше, 2 з 3 наступних ознак: ШОЕ менше 20 мм/год; рентгенологічно – остеофіти (голівка або вертлужна западина);звуження суглобової щілини (угорі, латерально і/або медіально).

Чутливість становить 89 %, специфічність - 91 %.

Гонартроз

Клінічні симптоми:

1.Біль у колінному суглобі.

2.а)крепітація протягом більшості днів попереднього місяця;

б)ранкова скутість при активному русі менше 30 хвилин;

в)вік понад 37 років або

3.а)крепітація;

б)ранкова скутість мінімум 30 хвилин;

в)кісткова деформація (здуття).

4.а)відсутність крепітації

б)кісткова деформація.

Чутливість становить 89 %, специфічність - 88 %.

Клінічні і рентгенологічні симптоми:

1.Біль у колінному суглобі протягом попереднього місяця, найчастіше вдень.

2.Остеофіти або

3.а)типова для артроза синовіальна рідина (світла, в'язка, число клітин менше 2000/мл); (якщо немає зведень про синовіальну рідину, то замість цього враховується вік менше 40 років);

б)ранкова скутість щонайменше 30 хвилин;

в)крепітація при активних рухах.

Чутливість становить 94 %, специфічність - 88 %.

Лікування:

1.Протизапальна й знеболююча терапія.

а) Анальгетики:

ненаркотичні;

наркотичні (лише у випадках неефективності або непереносності інших препаратів, нетривало);

б) НПЗП;

в)Препарати системної ензимотерапії;

г) Пролонговані форми ГКС внутрішньосуглобово (при неефективності інших протизапальних препаратів не більше 4 ін'єкцій на рік).

2.Хондропротектори (препарати повільної дії):

а) пероральні;

б) парентеральні.

3.Місцеве застосування мазевих і гелевих форм НПЗП.

4.Препарати, що поліпшують мікроциркуляцію.

5.Ортопедичне лікування:

а) I-II рентгенологічна стадія за Келлгреном і Лоуренсом:

коригуючі остеотомії при дисплазії або біомеханічні відхилення;

б) III-IV рентгенологічна стадія за Келлгреном і Лоуренсом:

тотальне ендопротезування;

артродез ураженого суглоба у функціонально вигідному положенні.

6.Лікувальна фізкультура.

7.Фізіотерапевтичні процедури.

8.Санаторно-курортне лікування.

Критерії ефективності та очікувані результати лікування

1. Відсутність або істотне зменшення проявів суглобового синдрому, відсутність рецидивів синовіта.

2. Поліпшення якості життя пацієнта.

3. Уповільнення рентгенологічного прогресування процесу, деструктивних змін суглобових хрящів (ультразвукове дослідження суглобів, МРТ).

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання з невідомою етіологією, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит (синовіт) та широкий спектр позасуглобових (системних) проявів.

Діагностика:

1.Ранкова скутість протягом 1 години.

2.Артрит 3 і більше суглобових зон.

Набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в трьох і більше суглобових зонах: праві і ліві проксимальні міжфалангові, п'ястно-фалангові, променевозап'ястні, ліктьові, колінні, гомілковостопні, плюснефалангові суглоби.

3.Артрит суглобів кисті.

Припухлість променевозап'ястних, п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів.

4.Симетричний артрит.

Одночасне залучення в патологічний процес тих самих суглобових зон по обидва боки тіла (білатеральне ураження проксимальних міжфалангових, п'ястно-

фалангових або плюснефалангових суглобів припустимо без абсолютної симетрії).

5.Ревматоїдні вузлики.

Підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, разгинальних поверхнях або біля суглобів, виявлені лікарем.

6.Ревматоїдний фактор у сироватці крові.

Виявлення аномальної кількості ревматоїдного фактора в сироватці крові будь-яким методом, при якому позитивний результат у контрольній групі здорових людей < 5%.

7.Рентгенологічні зміни.

Типові для РА зміни на рентгенограмі кисті і зап'ястя в передньо-задній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо прилягаючих до нього кісток (зміни характерні для остеоартроза не враховуються).

Критерії 1-4 повинні спостерігатися не менше 6 тижнів.

При наявності 4 або більше з 7 вище перерахованих критеріїв можна поставити діагноз РА.

Чутливість становить 91,2%, специфічність - 89,3%.

Лікування

1. НПЗП.

2. Базова терапія.

а) препарати золота;

б) антиметаболіти;

в)салазо-сульфаніламідні препарати;

г) циклоспорини;

д) амінохінолонові препарати.

3. Біологічні агенти.

4. Глюкокортикостероїди:

при неадекватному контролі активності НПЗП;

в якості „міст-терапії” на період очікування ефекту базових препаратів;

постійний прийом при неефективності базової терапії;

пульс-терапія (у тому числі комбінована) у випадку тяжкого перебігу РА, наявності виражених системних проявів.

5. Препарати системної ензимотерапії.

6. Еферентні методи: плазмаферез, лімфоцитоферез, імуносорбція.

7. Локальна терапія: внутрішньо-суглобове введення пролонгованих ГКС при персистуючому моно/олігоартриті, аплікація мазевих, гелевих форм на основі НПЗП, фізіотерапевтичні методи.

Схеми застосування НПЗП при РА:

А. Монотерапія: активність запального процесу I ступеня; переважно неімунні механізми запалення; повільно прогресуючий перебіг ревматоїдного процесу; відсутність системних проявів хвороби.

Б. Комбінована терапія НПЗП: амінохінолінові препарати; кортикостероїди; імуностимулятори та імунодепресанти; антибіотики; коректори метаболізму кісткової та хрящової тканини; препарати системної ензимотерапії; простагландини.

Ортопедичне лікування РА.

При I стадії:

- профілактичні шинки та ортези у функціональному положенні суглоба на ніч;
- при неефективному консервативному лікуванні та збільшенні товщини синовіальної оболонки при УЗД понад 4 мм – хірургічна синовектомія.

При II стадії:

- редресації під наркозом уражених суглобів з метою усунення контрактур;
- синовкапсулектомія;
- артропластика;
- тотальне ендопротезування.

При III стадії:

- артропластика;
- артродез (у функціонально вигідному положенні);
- тотальне ендопротезування.

Критерії ефективності та очікувані результати лікування

1. Ранкова скутість не перевищує 15 хв.

2. Відсутня слабкість.
3. Відсутній біль у суглобах.
4. Відсутній біль у суглобах при пальпації або рухах.
5. Немає припухлості м'яких тканин навколо суглобів або сухожильних піхв.
6. ШОЕ (за Уестергренем) менше 30 мм/год у жінок або 20 мм/год у чоловіків.
7. При наявності 5 і більше критеріїв говорять про клінічну ремісію РА.

При наявності симптомів: активного васкуліта; перикардита; плеврита; міозита; а також неза'ясованої втрати ваги і лихоманки, питання про клінічну ремісію РА не розглядати.

Подагра – гетерогенне за походженням захворювання, яке характеризується відкладенням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноурата натрію або сечової кислоти.

Діагностика:

Діагноз подагричного артриту може бути встановлений:

1. При хімічному або мікроскопічному виявленні кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині або відкладенні уратів у тканинах.

2. При наявності двох або більше таких критеріїв:

- чіткий анамнез і/або спостереження хоча б двох атак болючого припухання суглобів кінцівок (атаки, щонайменше, на ранніх стадіях, має починатися раптово з сильного болю; протягом 1-2 тижнів повинна наставати повна клінічна ремісія);

- чіткий анамнез і/або спостереження подагри-однієї атаки (див. вище) з ураженням великого пальця ноги;

- клінічно доведені тофуси;

- чіткий анамнез і/або спостереження швидкої реакції на колхіцин, тобто зменшення об'єктивних ознак запалення протягом 48 годин після початку терапії.

Лікування

1. Дієта: обмеження м'ясних та рибних продуктів, бобових, міцної кави та чаю, припинення вживання алкогольних напоїв, збільшення обсягу рідини, що випивається (до 2-3 л на день).

2. Лікування лікарськими засобами, що зменшують гіперурикімію:

- а) засоби, що зменшують синтез сечової кислоти;
- б) урикозуричні препарати залежно від рівня сечової кислоти в крові;
- в) препарати, що підвищують розчинність сечової кислоти в сечі.

3. Препарати протизапальної терапії: НПЗП, базові препарати, внутрішньосуглобові ГКС, якщо базовий препарат/НПЗП неефективний (погано переноситься).

4. Системна ензимотерапія.

5. Фізіотерапевтичні процедури.

6. Санаторно-курортне лікування.

Критерії ефективності та очікувані результати лікування

1. Нормалізація або зниження клініко-лабораторних показників активності захворювання.

2. Нормалізація або зниження рівнів сечової кислоти в крові.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Методи обстеження хворих із захворюваннями суглобів і системними захворюваннями сполучної тканини (розпит, фізичні, лабораторні та інструментальні методи дослідження).

2. Симптоми та синдроми при основних системних захворюваннях.

3. Етіологія, патогенез, діагностичні критерії основних системних захворювань сполучної тканини: гостра ревматична лихоманка; системний червоний вовчак; системна склеродермія.

4. Етіологія, патогенез, діагностичні критерії основних захворювань суглобів: ревматоїдний артрит, деформуючий остеоартроз.

5. Етіологія, патогенез, діагностичні критерії й основні напрямки фармакотерапії подагри.

6. Симптоми при системних захворюваннях, які можуть лікуватися хворими самостійно за допомогою безрецептурних препаратів при консультативній допомозі фармацевта.

7. Виписати в рецептах: піроксикам, аркоксія, дексаметазон, флуметазон, ксефокам, ібупрофен, солу-медрол, преднізолон, триамцинолон, ритуксимаб,

плаквеніл, циклофосфамід, азатіоприн, метотрексат, сульфасалазин, пульмикорт.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.
2. Курація хворих.
3. Рішення ситуаційних задач.
4. Аналіз листів лікарських призначень.

1. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. Хворий П., 40 років страждає гострою ревматичною лихоманкою, III ст. активності, з приводу якої в стаціонарі призначили: делагіл 0,25 г на ніч, індометацин по 0,025 г 4 рази на день, біцилін-5 по 1500000 ОД в/м 1 раз на 4 тижні. Через 2 тижні після початку терапії у хворого з'явилися болі в епігастральній області помірної інтенсивності. Дайте оцінку ситуації. Яка тактика подальшого ведення хворого (обстеження й лікування)? _____

2. Хворий Г. 62 років протягом 5 років страждає системною склеродермією з переважним ураженням шкіри, судин, суглобів, серця (склеродермічний кардіосклероз, СН I стадії). Приймає постійно преднізолон у дозі 20 мг/добу, амлодипин 10 мг/добу, трентал 0,3 г на день, мазь з нітрогліцерином на кисті рук. У результаті інфекційного захворювання у хворого підвищилася температура до 39,80С. З анамнезу встановлено, що хворий хворіє на виразкову хворобу 12-палої кишки. Порекомендуйте поряд з антимікробними засобами гіпотермічні препарати.

3. У ревматологічне відділення лікарні поступила хвора 20 років з діагнозом: ГРЛ, активна фаза, активність II ступеня, первинний ревмокардит, СН II-А стадії (II ФК). Хронічний тонзиліт. Занедужала 2 тижні назад після перенесеної важкої ангіни. При госпіталізації пред'являє скарги на біль в ділянці серця ниючого характеру, серцебиття, перебої в серцевій діяльності, задишку при ходьбі, болі у великих суглобах рук і ніг. Об'єктивно: стан середньої важкості, температура тіла 37,50С, суглоби ззовні не змінені. Шкірні покриви блідуваті, ціаноз губ. Зев гіперемований, мигдалини виступають через дужки, пухкі. Пальпуються збільшені та болючі підщелепні лімфатичні вузли. Пульс 98 за 1 хвилину, АТ 110/75 мм.рт.ст. Систолічний шум над верхівкою серця, екстрасистолічна аритмія. В нижніх відділах легенів дрібнопухирчаті хрипи. Печінка виступає на 3 см з-під правої реберної дуги. Набряки гомілок. Які додаткові методи дослідження необхідні в цьому випадку? Тактика подальшого лікування хворого. _____

4. Хворий І. 16 років пред'являє скарги на біль у колінних суглобах, що підсилюється при рухах, припухлість колінних суглобів, слабкість, підвищення температури тіла до 38,20С. Занедужав 5 днів тому. За 2 тижні до цього переніс ангіну. При огляді колінні суглоби збільшені. Пульс 96 за 1 хвилину. В аналізі крові: лейкоцити $9,8 \times 10^9/\text{л}$ (паличкоядерні 10%), ШОЕ-40 мм/год. Сіалові кислоти – 3,56 ммоль/л (норма 2,0-2,36 ммоль/л). Загальний білок – 87 г/л (норма 65-85 г/л), альбуміни-40,5% (норма - 56,5-66,8%), глобуліни-59,5% (норма - 33,2-43,5%). С-Рективний протеїн - +++++. Який можливий діагноз у хворого? Які ще додаткові методи дослідження необхідно застосувати в цьому випадку? Тактика фармакотерапії. _____

5. У відділення поступив хворий С. 17 років з діагнозом: ГРЛ, активна фаза, активність 1-ї ступені, первинний ревмокардит. Занедужав 2 тижні назад після перенесеної важкої ангіни. Яка із запропонованих лікарем схем лікування на Ваш погляд найбільш раціональна (правильну відповідь підкресліть)?

А. Преднізолон по 80 мг/д, азатіоприн з розрахунку 1-3 мг/кг маси тіла.

Б. Тетрациклін, сульфаніламід, ібупрофен.

В. Постільний режим, антибіотики пеніцилінового ряду, преднізолон в середніх дозах (30-40 мг/д), ацетилсаліцилова кислота 3 г/д, аскорутин, делагіл 0,25 г ввечері.

Г. Дієта з обмеженням білка, ліпідів. Колхіцин, метиндол, піразолонові похідні, ГКС, для подальшого лікування – алопуринол і етамід.

Відповідь обґрунтувати.

6. Після проведення обстеження хворому 35 років виставлено діагноз: гостра ревматична лихоманка, III ст. активності, комбінована мітральна вада, СН IIA ст. У зв'язку з активністю ревматичного процесу хворому були призначені пеніцилін і аспірин. Яка помилка зроблена в призначенні лікування? Відповідь підкресліть.

А. Достатньо було призначити тільки пеніцилін.

В. Не призначили глюкокортикоїди (преднізолон).

С. Достатньо було призначити тільки аспірин.

Д. Необхідно призначити вітаміни групи В.

Е. Не призначили цитостатики.

2. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію:

Діагноз: ГРЛ, безперервно рецидивуючий перебіг, мітральний стеноз. ХСН II-Б ст.

1. Tab. Verospironi 0,025

По 1 таб. 3 рази на день

2. Panangini 10 ml

Вводити в/в повільно в 20 мл ізотон.

р-ну

3. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED

Вводити в/м 4 рази на добу

4. Tab. Voltareni 0,025

По 1 таб. 3 рази на день після їжі

5. Tab. Riboxini 0,2

По 2 таб. 2 рази на день

6. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

По 4 таб. 2 рази на день

7. Tab. Dichlothiazidi 0,1

D.S. По 1 табл. 1 раз на день вранці натщесерце

8. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml

Вводити в/в повільно 1 раз на день

9. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 2 рази на день

10. Tab. Ac. Etacrynicis a 0,05

D.S. По 1 табл. вранці (через день).

Діагноз: ГРЛ, активна фаза, активність II ступеня, безперервно рецидивуючий перебіг, кардит, мітральний порок серця з переважанням стенозу. СН II-A стадії.

1. Bicillini-3 600000ED

ml

По 1200000 ОД 1 раз на 7 днів в/м

По 2,0 мл в/м 3 рази на день

2. Streptomycini 0,5

7. Sol. Strophanthini 0,05% - 1 ml

По 1,0 2 рази на добу в/м

По 1 мл в/в 1 раз на добу

3. Penicillini Natrii 500000 OD

8. Sol. Lasix 1% - 2 ml

По 1000000 ОД 6 раз на добу в/м

По 2 мл 1 раз в 3 дні

4. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

9. Tab. Verospironi 0,025

По 1,0 4 рази на добу

По 1 таб. 2 рази на добу

5. Tab. Prednisoloni 0,005

10. Tab. Kalii orotatis 0,5

По 4 таб. 2 рази на день

По 1 таб. 2 рази на день після їжі

6. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2

Діагноз: СЧВ, підгострий перебіг, II ст. активності, поліартрит, ендоміокардит, недостатність аортального клапана, ХСН II А стадії (II ФК).

1. Tab. Azathioprini 0,05

3. Tab. Doxazosini a 0,002

По 1 таб. 2 рази на день

D.S. По 1 табл. 2 рази на день

2. Tab. Methylprednisoloni 0,004

4. Tab. Calcii gluconatis 0,5

По 2 таб. 2 рази на день

По 1 таб. 2 рази на день

5. Benzylpenicillini-natrii 1000000 OD
По 500000 ОД в/м через кожні 4 години

6. Tab. Voltareni 0,025
По 1 таб. 3 рази на день

7. Tab. Naproxeni 0,25
По 1 таб. 2 рази в на день

8. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 1 раз на день

9. Tab. Furosemidi 0,04

По 1 таб. через день

10. Tab. «Asparcam»

По 1 таб. через день

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ГРЛ, СЧВ, системній склеродермії.
2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих ревматологічного профілю.

6. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛП, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ОБМІННО- ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СУГЛОБІВ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) представляють собою групу лікарських засобів, які широко застосовуються в клінічній практиці, причому багато хто з них можна купити без рецепта. Більше тридцяти мільйонів людей у світі щодня приймають НПЗП, причому 40% цих пацієнтів мають вік старше 60 років. Близько 20% стаціонарних хворих отримують НПЗП.

Велика "популярність" НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну ефектами і приносять полегшення хворим з відповідними симптомами (запалення, біль, лихоманка), які відзначаються при багатьох захворюваннях.

НПЗП класифікуються залежно від вираженості протизапальної активності і хімічної структури. В першу групу включені препарати з вираженою протизапальною дією. НПЗП другої групи, які надають слабкий протизапальний ефект, часто позначаються термінами "ненаркотичні анальгетики" або "анальгетики-антипіретики".

З практичної точки зору важливим є те, що препарати, що відносяться до однієї і тієї ж групи і навіть близькі за хімічною структурою, трохи відрізняються як за силою ефекту, так і по частоті розвитку і характеру небажаних реакцій. Так, серед НПЗП першої групи найбільш потужною протизапальною активністю володіють індометацин і диклофенак, а найменшою – ібупрофен. Індометацин, що є похідним індолуксусної кислоти, більш гастротоксичен, ніж етодолак, який також відноситься до даної хімічної групи. Клінічна ефективність препарату може залежати від виду і особливостей перебігу захворювання у конкретного хворого, а також від його індивідуальної реакції.

Головним і загальним елементом механізму дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту

циклооксигенази (ПГ-синтетази).

В останні роки було встановлено, що існують, як мінімум, два ізоферменту циклооксигенази. Перший ізофермент – ЦОГ-1 – контролює вироблення ПГ, що регулює цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, а другий ізофермент – ЦОГ-2 – бере участь в синтезі ПГ при запаленні. Причому, ЦОГ-2 в нормальних умовах відсутній, а утворюється під дією деяких тканинних факторів, що ініціюють запальну реакцію (цитокіни та інші). У зв'язку з цим передбачається, що протизапальна дія НПЗП обумовлено пригніченням ЦОГ-2, а їх небажані реакції – інгібуванням ЦОГ-1. Співвідношення активності НПЗП в плані блокування ЦОГ-1 / ЦОГ-2 дозволяє судити про їх потенційну токсичність. Чим менше ця величина, тим більше селективен препарат відносно ЦОГ-2 і, тим самим, менш токсичний. Наприклад, для мелоксикаму вона становить 0,33, диклофенаку – 2,2, теноксікама – 15, піроксикаму – 33, індометацину – 107.

Основні ефекти НПЗП:

- **протизапальний ефект**

НПЗП пригнічують переважно фазу ексудації. Найбільш потужні препарати – індометацин, диклофенак, фенілбутазон – діють також на фазу проліферації (зменшуючи синтез колагену і пов'язане з цим склерозування тканин), але слабкіше, ніж на ексудативну фазу. На фазу альтерації НПЗП практично не впливають. За протизапальною активністю все НПЗП поступаються ГКС, які, пригнічуючи фермент фосфоліпазу А₂, гальмують метаболізм фосфоліпідів і порушують утворення як простагландинів, так і лейкотрієнів, також є найважливішими медіаторами запалення.

- **аналгезуючий ефект**

Більшою мірою проявляється при болях слабкої і середньої інтенсивності, які локалізуються в м'язах, суглобах, сухожиллях, нервових стовбурах, а також при головному або зубному болю. При сильних вісцеральних болях більшість НПЗП менш ефективні і поступаються за силою аналгетичної дії препаратів групи морфіну (наркотичних анальгетиків). У той же час, в ряді контрольованих

досліджень показана досить висока аналгетична активність диклофенаку, кеторолаку, кетопрофену, метамізолу при кольках і післяопераційних болях.

- **жарознижуючий ефект**

НПЗП діють тільки при лихоманці. На нормальну температуру тіла не впливають.

- **антиагрегаційний ефект**

В результаті інгібування ЦОГ-1 в тромбоцитах пригнічується синтез ендогенного проагрегантом тромбоксану. Найбільш сильнута тривалу антиагрегаційну активність має аспірин, який необоротно пригнічує здатність тромбоцитів до агрегації на всю тривалість його життя (7 днів). Антиагрегаційний ефект інших НПЗП слабше і є оборотним. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не впливають на агрегацію тромбоцитів.

- **імуносупресивний ефект**

Виражений помірно, проявляється при тривалому застосуванні і має "вторинний" характер: знижуючи проникність капілярів, НПЗП ускладнюють контакт імунокомпетентних клітин з антигеном і контакт антитіл з субстратом.

НЕБАЖАНІ РЕАКЦІЇ НПЗП:

1. Шлунково-кишковий тракт.

Основною негативною властивістю всіх НПЗП є високий ризик розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. У 30-40% хворих, які отримують НПЗП, відзначаються диспепсичні розлади, у 10-20% - ерозії і виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, у 2-5% - кровотечі та перфорації. Виділено окремий синдром – НПЗП-гастродуоденопатія. Він лише частково пов'язаний з локальним ушкоджувальним впливом НПЗП на слизову і в основному обумовлений інгібуванням ізоферменту ЦОГ-1 в результаті системної дії препаратів. Тому гастротоксичність може мати місце при будь-якому шляху введення НПЗП.

Пошкодження частіше локалізується в шлунку, переважно в антральному або препілорічному відділі. Клінічні симптоми при НПЗП-гастропатіях майже у 60% хворих, особливо літніх, відсутні, тому діагноз у багатьох випадках встановлюють

при фіброгастродуоденоскопії. Відсутність клінічної симптоматики при НПЗП-гастропатіях пов'язують з анагетичною дією препаратів. Тому хворі, особливо похилого віку, у яких при тривалому прийомі НПЗП не відзначається небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, розглядаються як група підвищеного ризику розвитку серйозних ускладнень НПЗП-гастропатіях (кровотеча, важка анемія) і вимагають особливо ретельного контролю.

2. Нирки. Нефротоксичність є другою за значимістю групою небажаних реакцій НПЗП.

3. Гематотоксичність. Найбільш характерна для піразолідінов і піразолонів. Найбільш грізні ускладнення при їх застосуванні – апластична анемія і агранулоцитоз.

4. Коагулопатія. НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів і надають помірний антикоагулянтний ефект за рахунок гальмування утворення протромбіну в печінці. В результаті можуть розвиватися кровотечі, частіше з шлунково-кишкового тракту.

5. Гепатотоксичність. Можуть відзначатися зміни активності трансаміназ та інших ферментів.

6. Реакції гіперчутливості (алергія). Висип, набряк Квінке, анафілактичний шок, синдроми Лайєлла і Стівенса-Джонсона, алергічний інтерстиціальний нефрит.

7. Бронхоспазм. Як правило, розвивається у хворих на бронхіальну астму і, частіше, при прийомі аспірину.

8. Пролонгація вагітності і уповільнення пологів

ЗАХОДИ КОНТРОЛЮ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗАСТОСУВАННІ НПЗП

Шлунково-кишковий тракт. Хворі повинні бути попереджені про симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. Кожні 1-3 місяці слід проводити аналіз калу на приховану кров. По-можливості, періодично проводити фіброгастродуоденоскопію.

Ректальні свічки з НПЗП доцільно використовувати у хворих, які перенесли операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, і у пацієнтів, які одночасно застосовують кілька лікарських засобів. Вони не повинні застосовуватися при запаленні прямої кишки або ануса і після недавно перенесених аноректальних кровотеч.

Лабораторний контроль при тривалому застосуванні НПЗП

Вид дослідження	Кожні 2-3 тижні	Кожні 1-3 місяця
Загальний аналіз крові	+	
Загальний аналіз сечі	+	
Аналіз калу на приховану кров		+
Рівень креатиніну в крові		+
Печінкові проби		+

Нирки. Необхідно стежити за появою набряків, вимірювати артеріальний тиск, особливо у хворих артеріальною гіпертензією. Один раз на 3 тижні проводиться клінічний аналіз сечі. Кожні 1-3 місяці необхідно визначати рівень креатиніну сироватки і розраховувати його кліренс.

Печінка. При тривалому застосуванні НПЗП необхідно своєчасно виявляти клінічні ознаки ураження печінки. Кожні 1-3 місяці слід контролювати функцію печінки, визначати активність трансаміназ.

Кровотворення. Поряд з клінічним наглядом слід один раз в 2-3 тижні проводити клінічний аналіз крові. Особливий контроль необхідний при призначенні похідних піразолону та піразолідіна.

ПРАВИЛА ПРИЗНАЧЕННЯ І ДОЗУВАННЯ

Індивідуалізація вибору препарату. Для кожного хворого слід підбирати найбільш ефективний препарат з найкращою переносимістю. Причому, це може бути будь-який НПЗП. Чутливість хворих до НПЗП навіть однієї хімічної групи може варіювати в широких межах, тому неефективність одного з препаратів ще не говорить про неефективність групи в цілому. При використанні НПЗП в ревматології, особливо при заміні одного препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезуючого. Останній відзначається в перші години, в той час як протизапальний – через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні напроксену або оксикамів ще пізніше – на 2-4 тижні.

Дозування. Будь-який новий для даного хворого препарат необхідно

призначати спочатку у найменшій дозі. При гарній переносимості через 2-3 дня добову дозу підвищують. Терапевтичні дози НПЗЗ знаходяться в широкому діапазоні, причому в останні роки намітилася тенденція до збільшення разових і добових доз препаратів (напроксен, ібупрофен), при збереженні обмежень на максимальні дози аспірину, індометацину, піроксикаму. У деяких хворих лікувальний ефект досягається тільки при використанні дуже високих доз НПЗП.

Час прийому. При тривалому курсовому призначенні (наприклад, в ревматології) НПЗП приймають після їжі. Але для отримання швидкого анальгезуючого або жарознижуючого ефектів краще призначати їх за 30 хвилин до або через 2 години після їжі, запиваючи 1/2-1 склянкою води. Після прийому протягом 15 хвилин бажано не лягати в цілях профілактики розвитку езофагіту.

Момент прийому НПЗП може визначатися також часом максимальної виразності симптомів захворювання (біль, скутість в суглобах), тобто з урахуванням хронофармакології препаратів. При цьому можна відходити від загальноприйнятих схем (2-3 рази на день) і призначати НПЗП в будь-який час доби, що нерідко дозволяє досягти більшого лікувального ефекту при меншій добовій дозі. При вираженій ранкової скутості доцільний якомога більш ранній (відразу після пробудження) прийом НПЗП, які швидко всмоктуються або призначення довготривалих препаратів на ніч. Найбільшою швидкістю всмоктування в шлунково-кишковому тракті і, отже, більш швидке настання ефекту мають напроксен-натрій, диклофенак-калій, водорозчинний ("шипучий") аспірин, кетопрофен.

Монотерапія. Одночасне застосування двох або більше НПЗП недоцільно з наступних причин:

- ефективність таких комбінацій об'єктивно не доведена;
- в ряді подібних випадків відзначається зниження концентрації препаратів в крові (наприклад, аспірин знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофену, напроксену, піроксикаму), що веде до ослаблення ефекту;
- зростає небезпека розвитку небажаних реакцій.

Винятком є можливість застосування парацетамолу у поєднанні з будь-яким іншим НПЗП для посилення анальгезируючого ефекту.

У деяких хворих два НПЗП можуть призначатися в різний час доби, наприклад, препарати, які швидко всмоктуються, – вранці і вдень, а тривало діючі – ввечері.

Взаємодія. Досить часто хворим, які отримують НПЗП, призначають і інші лікарські препарати. При цьому обов'язково слід враховувати можливість їх взаємодії один з одним. Так, НПЗП можуть посилювати дію непрямих антикоагулянтів і пероральних гіпоглікемічних засобів. У той же час, вони послаблюють ефект антигіпертензивних препаратів, підвищують токсичність антибіотиків-аміноглікозидів, дигоксину і деяких інших лікарських засобів, що має істотне клінічне значення і тягне за собою ряд практичних рекомендацій. Слід, по-можливості, уникати одночасного призначення НПЗП і діуретиків, з огляду на, з одного боку, ослаблення діуретичного ефекту і, з іншого, ризику розвитку ниркової недостатності. Найбільш небезпечною є комбінація індометацину з триамтереном.

Багато препаратів, які призначаються одночасно з НПЗП, в свою чергу, можуть впливати на їх фармакокінетику і фармакодинаміку: антациди, які містять алюміній (альмагель, маалокс та інші) і холестирамін, який послаблює всмоктування НПЗП в шлунково-кишковому тракті. Тому супутнє призначення таких антацидів може вимагати збільшення дози НПЗП, а між прийомами холестираміну і НПЗП необхідні інтервали не менше 4 годин; анальгетики та седативні препарати.

6.2. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

Глюкокортикостероїди (ГКС) – це синтетичні препарати (аналоги ендогенних гормонів, що продукуються корою наднирників), які мають протизапальну, десенсибілізуючу, імунодепресивну, протишокову і антитоксичну дію.

Механізм дії. ГКС шляхом дифузії проникають в цитоплазму клітини і взаємодіють з внутрішньоклітинними стероїдними рецепторами. Неактивні глюкокортикостероїдні рецептори є гетероолігомерні комплекси, до складу яких, крім самого рецептора, входять білки теплового шоку, різні види РНК і інші структури. С-закінчення стероїдних рецепторів пов'язано з великим білковим

комплексом, що включає дві субодиниці білка hsp90. Після взаємодії ГКС з рецептором, утворення комплексу «гормон-рецептор», він переміщується в ядро, де впливає на певні ділянки ДНК. Комплекси «гормон-рецептор» взаємодіють також з різними факторами транскрипції або ядерними факторами. Ядерні фактори (наприклад, активований білок фактора транскрипції) є природними регуляторами декількох генів, що беруть участь в імунній відповіді і запаленні, включаючи гени цитокінів, їх рецепторів, молекул адгезії, протеїнів. Стимулюючи стероїдні рецептори, ГКС індують синтез особливого класу білків – ліпокортинів, в тому числі ліпомодулін, який пригнічує активність фосфоліпази А2.

Основні ефекти глюкокортикостероїдів. ГКС за рахунок багатостороннього впливу на обмін речовин опосередковують адаптацію організму до стресових впливів з боку зовнішнього середовища. ГКС мають протизапальну, десенсибілізуючу, імунодепресивну, протишокову і антитоксичну дії.

Протизапальний ефект ГКС обумовлений стабілізацією мембран клітин, пригніченням активності фосфоліпази А2 та гіалуронідази, гальмуванням вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран (зі зменшенням рівнів продуктів її метаболізму – простагландинів, тромбоксану, лейкотрієнів), а також пригніченням процесів дегрануляції тучних клітин (з вивільненням гістаміну, серотоніну, брадикініну), синтезу фактора активації тромбоцитів і проліферації сполучної тканини.

Імуносупресивна активність ГКС є сумарним результатом придушення різних етапів імуногенезу: міграції стовбурних клітин і В-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів.

Протишоківата антитоксична дії ГКС пояснюється в основному підвищенням артеріального тиску (за рахунок збільшення концентрації циркулюючих в крові катехоламінів, відновлення чутливості до них адренорецепторів, а також звуження судин), зниженням проникності судин і активацією ферментів печінки, що беруть участь в біотрансформації ендо- та ксенобіотиків.

ГКС активують печінковий глюконеогенез і підсилюють катаболізм білків, стимулюючи тим самим вивільнення амінокислот – субстратів глюконеогенезу з периферичних тканин. Ці процеси призводять до розвитку гіперглікемії. ГКС

посилюють ліполітичну дію катехоламінів і гормону росту, а також знижують споживання і утилізацію глюкози жировою тканиною. Надмірна кількість ГКС призводить до стимуляції ліполізу в одних частинах тіла (кінцівках) і липогенеза в інших (на обличчі та тулубі), а також до зростання рівня вільних жирних кислот в плазмі.

ГКС надають анаболічну дію на обмін білків в печінці і катаболічну – на обмін білків в м'язах, жировій і лімфоїдній тканини, шкірі, кістках. Вони гальмують ріст і поділ фібробластів, утворення колагену.

За тривалістю дії виділяють: ГКС короткого дії (гидрокортизон), середньої тривалості дії (метилпреднізолон, преднізолон), тривалої дії (бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон ацетонід).

Фармакокінетика. За способом введення розрізняють: пероральні, інгаляційні, інтраназальні.

Пероральні глюкокортикостероїди. При прийомі всередину ГКС добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і активно зв'язуються з білками плазми (альбуміном, транскортином). Максимальна концентрація препаратів в крові досягається приблизно через 1,5 год. ГКС піддаються біотрансформації в печінці, частково в нирках і в інших тканинах, в основному шляхом кон'югації з глюкуронідом або сульфатом. Близько 70% кон'югованих ГКС виводиться з сечею, 20% – з калом, решта – через шкіру і з іншими біологічними рідинами.

Інгаляційні глюкокортикоїди. В даний час в клінічній практиці застосовуються беклометазону дипропіонат, будесонід, мометазону фуруат, флунізолід, флутиказону пропіонат та триамцинолону ацетонід.

Інтраназальні глюкокортикостероїди. В даний час в клінічній практиці для інтраназального застосування застосовуються беклометазону дипропіонат, будесонід, мометазону фуруат, триамцинолона ацетонід, флунізолід, флутиказону пропіонат.

Після інтраназального введення ГКС частина дози, яка осідає в глотці, проковтує і всмоктується в кишечнику, частина – надходить в кров зі слизової оболонки дихальних шляхів. ГКС, що надходять в шлунково-кишковому тракті після інтраназального введення, абсорбуються на 1-8% і майже повністю

біотрансформуються до неактивних метаболітів при першому проходженні через печінку. Та частина ГКС, яка всмоктується зі слизової оболонки дихального тракту, гідролізується до неактивних субстанцій.

Системні побічні ефекти ГКС:

- З боку центральної нервової системи: підвищена нервова збудливість, безсоння, ейфорія, депресія, психози.
- З боку серцево-судинної системи: міокардиодистрофія, підвищення артеріального тиску, тромбози глибоких вен, тромбоемболії.
- З боку травної системи: стероїдні виразки шлунка і кишечника, кровотечі з шлунково-кишкового тракту, панкреатит, жирова дистрофія печінки.
- З боку органів чуття: катаракта, глаукома.
- З боку ендокринної системи: пригнічення функції та атрофія кори надниркових залоз, цукровий діабет, ожиріння, синдром Кушинга.
- З боку шкірних покривів: витончення шкіри, стрії, алопеція.
- З боку кістково-м'язової системи: остеопороз, переломи і асептичні некрози кісток, затримка росту у дітей, міопатія, гіпотрофія м'язів.
- З боку репродуктивної системи: порушення менструального циклу, порушення сексуальних функцій, затримка статевого розвитку, гірсутизм.
- З боку лабораторних показників: гіпокаліємія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, нейтрофільний лейкоцитоз.
- Інші: затримка натрію і води, набряки, бострення хронічних інфекційно-запальних процесів.
- Місцеві побічні ефекти інгаляційних ГКС: кандидоз порожнини рота і глотки, дисфонія, кашель.
- Місцеві побічні ефекти інтраназальних ГКС: свербіж в носі, чхання, сухість і печіння слизової носа і глотки, носові кровотечі, перфорація носової перегородки.

6.3. БАЗИСНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Хоча етіологія більшості запальних ревматичних хвороб залишається невідомою, основні механізми патогенезу багатьох з них вивчені достатньо детально. Це і було підставою для розробки концепції базисної протизапальної (або

“патогенетичної”) терапії. До числа базисних відносять велике число різноманітних по хімічній структурі і фармакологічним властивостям ЛЗ: амінохінолінові похідні, солі золота, сульфасалазін, метотрексат, лефлюномід, циклоспорін А, цитотоксика (циклофосфамід, хлорамбуцил, азатіоприн) і ін. Їх об'єднує здатність більшою чи меншою мірою за рахунок різних механізмів пригнічувати запалення і/або патологічну активацію системи імунітету.

На сьогоднішній день загальна концепція базисної протизапальної терапії розроблена в першу чергу для РА. В той же час багато ЛЗ цієї групи широко застосовуються як основні або допоміжні для лікування інших запальних ревматичних захворювань

	РА	СА	СЧВ	ССД	ПМ/ДМ	СВ
Метотрексат	++	+	+	+	++	+
Азатіоприн	++	+	+	+	+	+
Циклофосфамід	+	-	++	+	+	++
Хлорамбуцил	+	-	?	?	+	?
Лефлюномід	++	-	?	?	?	+
Циклоспорин	++	?	+	+	+	+
Мікофенолат	+	-	+	?	+	+
Амінохіноліни	++	-	++	-	+	+
Препарати золота	++*	+	-	-	-	-
Сульфасалазін	++	++	-	-	-	-
Пеніцилламін	+	?	-	++	-	-
Іїфліксимаб	++	++	-	+	+	+

* В т.ч. ювенільний ревматоїдний артрит; + -застосовується за певними показаннями;

++ -основний або один з основних методів лікування;

? - ефективність не доведена;

- -не застосовується або протипоказані.

Слід зауважити, що сучасні базисні препарати не обмежуються так званими

«синтетичними» (метотрексат, лефлюномід та інші), до базисних (переважно для реваматойдного артриту) відносять також препарати імунобіологічної терапії (інфліксимаб та інші).

Механізм дії.

Амінохінолінові ЛЗ в терапевтичних дозах можуть проявляти клінічно значущі протизапальний, імуномодельюючий, фотопротективний, антиоксидантний, антимікробний, антипроліферативний, антиагрегантний, гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефекти.

Будучи слабкими основами, при нейтральному рН, вони дифундують до кислих вакуоль цитоплазми макрофагів, де викликають підвищення рН. У свою чергу підвищення внутрішньоцитоплазматичного рН пригнічує процесинг антигенів і його презентацію макрофагами, порушує рециклінг рецепторів і секрецію білків. Все це разом взате призводить до зниження продукції цитокінів і інших запальних медіаторів, придушення синтезу аутоантитіл. Крім того, вони стабілізують мембрани лізосом, що дозволяє останнім інгібувати вивільнення лізосомальних ферментів, пригнічувати хемотаксис лейкоцитів і утворення супероксидних радикалів.

Гіполіпідемічний ефект пов'язують з пригніченням протеолізу ЛНП рецепторів або збільшенням їх експресії за рахунок інгібіції гідролізу інтерналізованих ефірів холестерину.

Цитостатики відрізняються від інших ЛЗ здатністю викликати незворотне пошкодження клітин. Для лікування ревматичних захворювань використовуються цитотоксичні ЛЗ трьох основних класів:

- алкилюючі агенти (циклофосфамід, хлорамбуцил);
- пуринові аналоги (азатіоприн);
- антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат).

Проте в низьких дозах метотрексат не володіє явною цитотоксичною активністю.

Циклофосфамід не володіє біологічною активністю. Утворення активних метаболітів відбувається в печінці за рахунок окислення в гладкому ендоплазматичному ретикулумі. На відміну від циклофосфаміду молекула

хлорамбуцилу проявляє біологічну активність в нативній формі, без біотрансформації в печінці.

Активні форми обох ЛЗ мають дві поліфункціональні хлоретилові групи, що створюють реактивні іони, за допомогою яких речовини зв'язуються з сульфгідрильними, аміно-, фосфатними, гідроксильними і карбоксильними групами різних молекул. Ця реакція визначає здатність алкилюючих агентів викликати перехресне поєднання ДНК, РНК і деяких білків. Наприклад, перехресне сполучення двох ланцюгів молекули ДНК відбувається між довколишніми парами гуанінових основ, що приводить до порушення реплікації і трансляції ДНК і загибелі клітки.

Циклофосфамід володіє здатністю впливати на різні етапи клітинної і гуморальної імунної відповіді. Він викликає:

- абсолютну Т- і В-лімфопенію з переважною елімінацією В-лімфоцитів;
- придушення бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на антигенні, але не мітогенні стимули;
- придушення синтезу антитіл і шкірної сповільненої гіперчутливості;
- зниження рівня імуноглобулінів, розвиток гіпогамаглобулінемії; - пригнічення функціональної активності В-лімфоцитів *in vitro*.

Разом з імуносупресією описана імуностимулююча дія циклофосфаміду, пов'язана, як вважають, з різною чутливістю Т- і В-лімфоцитів до дії ЛЗ.

Ефекти циклофосфаміду на систему імунітету певною мірою залежать від особливостей терапії. Наприклад, тривалий постійний прийом його низьких доз більшою мірою викликає депресію клітинного імунітету, а інтермітуюче введення високих доз асоціюється в першу чергу з пригніченням гуморального імунітету.

Порушення функції нирок може привести до наростання імуносупресивної і токсичної активності ЛЗ. Активні метаболіти циклофосфаміду діють на всі клітини, що швидко діляться, особливо на ті, що знаходяться в S фазі клітинного циклу. Одним з важливих метаболітів циклофосфаміду є акролеїн, утворення якого є причиною токсичного пошкодження сечового міхура.

Солі золота впливають на процеси, що лежать в основі імунопатогенезу РА: інгібують активацію ядерного чинника транскрипції (NF-κB), що регулює

експресію генів “прозапальних” цитокінів, фосфоліпази 3 (мембранасоційований фермент, що бере участь в передачі активаційного сигналу в нейтрофілах), придушення “презентування” антигенів за рахунок порушення утворення головного комплексу гістосумісності класу II з процесованими пептидними фрагментами.

Ці механізми лежать в основі численних протизапальних і імуномодулюючих ефектів.

У організмі людини солі золота найактивніше накопичуються в нирках, надниркових і ретикулоендотеліальній системі. Всередині клітин солі золота локалізуються в ядрі, мітохондріях і лізосомах. У синовіальній рідині рівень золота складає приблизно 50% від сироваткової концентрації. Проте в процесі хризотерапії золото переважно локалізується в синовіальній мембрані, причому більш активно в запаленому (у 2,5 рази вище), ніж в незапаленому синовумі.

Клінічна ефективність хризотерапії не корелює з рівнем золота в крові. Проте, розвиток токсичних реакцій асоціюється із збільшенням рівня вільного золота по відношенню до загального рівня золота.

Всі базисні протизапальні ЛЗ володіють токсичністю, оскільки їх використовують протягом довгого часу, ті або інші ПЕ розвиваються у більшості пацієнтів. Деякі токсичні реакції вимагають негайної відміни ЛЗ, тому лікування слід проводити під контролем лікаря.

ІМУНОБІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Свого часу застосування базисної протизапальної терапії дозволило істотно поліпшити якість життя і прогноз у багатьох хворих на ревматичні захворювання, проте залишається немало пацієнтів, для яких вона не достатньо ефективна. До чинників, що істотно обмежують її можливості, відносяться токсичність та/або зниження ефективності в процесі тривалого застосування ЛЗ.

Одне з найважливіших досягнень фармакотерапії запальних ревматичних захворювань пов'язане з розробкою принципово нової групи ЛЗ, які одержали назву “біологічні” агенти. Механізм дії пов'язаний з придушенням синтезу “прозапальних” цитокінів ФНП-α та інтерлейкінів, виконуючих фундаментальну роль в імунопатогенезі запальних хвороб, в першу чергу РА, анкілозуючого

спондилоартриту, псоріатичної артропатії.

Перший клінічний досвід застосування імунобіологічної терапії мав місце майже 10 років тому. За цей час було здійснено великий крок в лікуванні ревматичних хвороб. Найбільш актуальним та перспективним напрямком наукової діяльності є саме впровадження нових препаратів біологічного напрямку. На щорічних робочих зборах, присвячених досягненням в області цілеспрямованої терапії приймається єдиний консенсус щодо застосування імунобіологічної терапії на практиці. В ньому приймають участь ревматологи декількох університетів Європи, Північної Америки, Південної Америки, Австралії та Азії. В сучасній ревматології цей консенсус займає найбільш вагоме місце, він впорядковує знання ревматологів всього світу та надає найбільш повну інформацію про особливості застосування препаратів біологічної терапії.

Клініка захворювання, ступінь активності, структурні ураження, вплив хвороби на якість життя різних пацієнтів суттєво відрізняються. Різниця також є і в ступіні ризику побічної дії імунобіологічних препаратів, в інтенсивності проявів цих реакцій. При розгляді питання про застосування біологічних препаратів необхідно враховувати всі ці фактори, а також токсичність попередньої та/або альтернативної терапії протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання.

Оскільки накопичилось багато даних відносно ефективності та клінічного використання біологічних препаратів для лікування псоріатичного артрити (ПсА), анкілозуючого спондилоартрити (АС), ці захворювання розглядаються окремо від ревматоїдного артрити (РА). Однак побічні реакції, якщо вони неспецифічні для конкретного захворювання, будуть описані загально для всіх хвороб.

АБАТАЦЕПТ - єдиний препарат, що модулює активацію Т-клітин, який схвалений в США та Європі.

Показання: РА.

В країнах Північної Америки абатацепт застосовують в якості монотерапії або в спільному застосуванні з препаратами «базисної» терапії. Абатацепт може бути введений в той час, коли передбачалось введення наступної дози препарату,

що блокує ФНП-альфа (рівень доказовості С). Загалом абатацепт використовувався в комбінації з метотрексатом та іншими препаратами «базисної» терапії (рівень доказовості А).

Абатацепт застосовують внутрішньовенно в дозі 8-10 мг/кг маси тіла (при масі до 50 кг - в дозі 500 мг; при масі тіла 60-100 кг - 750 мг; при масі тіла більше 100 кг - в дозі 1000 мг). Схема застосування препарату: 0, 2, 4 тижень, потім щомісячно (інструкція препарату, схвалена FDA).

Абатацепт зменшує скарги та симптоми РА та покращує фізичну функцію у дорослих пацієнтів з помірно вираженими та важким активним РА. Застосовують препарат у хворих, що раніше лікувались метотрексатом або іншими препаратами «базисної» терапії, або за умови малої ефективності раніше застосованих блокаторів ФНП-альфа (рівень доказовості А). У пацієнтів з раннім РА, що не отримували метотрексат, абатацепт в комбінації з метотрексатом був більш ефективнішим, ніж в комбінації з плацебо (рівень доказовості В).

У деяких пацієнтів ефективність абатацепта була зафіксована на 2-4 тижні лікування. У більшості пацієнтів лікувальний ефект настає на 12-16 тижні. Покращення продовжує збільшуватися протягом 12 місяців (рівень доказовості А). Також покращуються інші показники, такі, як сон, та активність, зменшується слабкість (рівень доказовості А). В довгострокових відкритих дослідженнях, що є продовженням контрольованих подвійних засліплених досліджень, у деяких пацієнтів ефективність абатацепту зберігалася протягом 3 років (у пацієнтів з попередньою недостатньою ефективністю антагоністів ФНП-альфа), до 5 років (у пацієнтів з недостатньою ефективністю метотрексату) - рівень доказовості С.

Ефективність абатацепта та *інфліксимаба* (доза 3 мг/кг маси тіла) при їх порівнянні була схожою. У пацієнтів, що отримували абатацепт, було менш серйозних несприятливих явищ (рівень доказовості А). Абатацепт в поєднанні з метотрексатом уповільнює рентгенологічне прогресування РА у пацієнтів, лікуванні яких тільки метотрексатом було малоефективним (рівні доказовості А, В, С).

У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, що отримували абатацепт, спостерігалось більше інфекцій нижніх дихальних шляхів,

ніж у пацієнтів що отримували плацебо. Тому застосування абатацепта у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень повинно виконуватися з обережністю.

В базі даних клінічних досліджень абатацепта збільшення аутоімунних порушень не зареєстровано (рівень доказовості D).

У пацієнтів, що приймали участь в клінічному дослідженні абатацепту 3-ї фази, був проведений скринінг по відношенню до туберкульозу з використанням шкірної туберкулінової проби. Пацієнти з позитивними результатами шкірної туберкулінової проби приймали участь у дослідженні та отримували абатацепт разом з препаратами для лікування латентного туберкульозу. Були зареєстровані випадки туберкульозу (рівень доказовості C, D). Ризик реактивації латентного туберкульозу або розвитку нових випадків при використанні абатацепту невідомий. До тих пір, поки цей ризик залишається невідомий, всім пацієнтам, яким планується введення абатацепту, рекомендовано пройти скринінг на туберкульоз.

Хоча в клінічних дослідженнях у пацієнтів, що отримували абатацепт, спостерігалось підвищення (в порівнянні з плацебо) частоти інфекцій (в одному дослідженні), цей факт не був підтверджений в мета-аналізі (рівень доказовості A). Використання абатацепту з антагоністами ФНП-альфа не рекомендовано, так як значно підвищується ризик інфекційних ускладнень (рівень доказовості A).

На основі теоретичних міркувань не рекомендовано проводити вакцинацію живими вакцинами пацієнтів, що отримують абатацепт, та протягом 3-х місяців після лікування.

В подвійному засліпленому дослідженні у пацієнтів. Що отримували абатацепт, був виявлений один випадок лімфоми; у пацієнтів, що отримували плацебо, розвитку злоякісних пухлин не встановлено. Після закінчення дослідження було встановлено ще 5 випадків злоякісних новоутворень (протягом 4134 пацієнтів-років), проте порівняно з епідеміологічними показниками збільшення злоякісних пухлин не виявлено.

РІТУКСІМАБ - химерне моноклональне антитіло до CD 20. Препарат було схвалено в 1997 році для лікування лімфом та хронічного лімфолейкозу. З деякого

часу в США Рітуксімаб дозволено використовувати в комбінації з метотрексатом для лікування пацієнтів з помірно вираженим та тяжким РА, у яких недостатня ефективність щонайменш одного препарату-антагоністу ФНП-альфа (рівень доказовості А, D). Рітуксімаб може використовуватися в тих випадках, коли застосування будь-якого антагоністу ФНП-альфа неможливе.

Рітуксімаб застосовують внутрішньовенно. Проводяться дві інфузії препарату по 1 г чи дві інфузії по 500 мг (у випадку недостатньої ефективності попередньої терапії метотрексатом). Одночасно вводиться метилпреднізолон (100 мг або аналогічний препарат в еквівалентній дозі) з інтервалом в дві тижні (рівень доказовості А). При РА Рітуксімаб може використовуватися у вигляді монотерапії або в комбінації з метотрексатом. Оптимальна схема лікування в даний час продовжує вивчатися (рівень доказовості D). В рандомізованих контрольованих дослідженнях доведено, що використання Рітуксімаба в комбінації з метотрексатом більш ефективне, ніж монотерапія. Крім того, в 2009 році було доведено, що використання Рітуксімабу після неефективності інгібітору ФНП-альфа доцільніше, ніж застосування будь-якого іншого блокатору ФНП.

В клінічних дослідженнях показано, що Рітуксімаб призводить до значного покращення: зменшення скарг, симптомів та/або лабораторних даних через 8-16 тижнів (рівень доказовості А, D).

У хворих, що отримували Рітуксімаб в минулому, ефективні при повторних застосуваннях. Дослідження, в яких Рітуксімаб повторно використовувався у пацієнтів з недостатньою ефективністю метотрексату, показали, що підвищення дози Рітуксімаба з 500 мг до 1 г було еквівалентно двом курсам терапії цим препаратом.

У відкритих дослідженнях використання Рітуксімабу встановлено збереження клінічного ефекту протягом 6 років.

Існують дання, які свідчать про зменшення рентгенологічного прогресування у пацієнтів, лікування яких одним чи декількома блокаторами ФНП-альфа було малоефективним. В 2009 році було встановлено що рентгенологічне прогресування зменшується протягом 2 років (рівень доказовості А).

Перед початком лікування слід визначити маркери гепатиту В. У пацієнтів з

гепатитом В Рітуксімаб зазвичай протипоказаний, тому що таке лікування у пацієнтів викликає реактивацію гепатиту В зі смертельними випадками. Рітуксімаб застосовувався при кріоглобулінемічному васкуліті, що пов'язаний з гепатитом С.

Пацієнти, у яких неефективні блокатори ФНП, перед початком використання рітуксімаба повинні, як правило, обстежитися на виявлення активного чи латентного туберкульозу. В клінічні дослідження Рітуксімаба при РА, що проводилися при недостатньої ефективності блокаторів ФНПальфа, пацієнти не включалися. Даних, що свідчать про збільшення випадків туберкульозу серед пацієнтів, що отримують Рітуксімаб, немає. Проте рекомендовано зберігати активну позицію що до скринінгу та туберкульоз.

У пацієнтів, що отримували Рітуксімаб (дві інфузії по 1000 мг), виявлено підвищення серйозних інфекцій (в порівнянні з плацебо), що не відносяться до групи внутрішньоклітинних інфекцій. Зі збільшенням використання курсів лікування Рітуксімабом випадків збільшення серйозних інфекцій не було (дані відомі відносно мінімум п'яти курсів; рівень доказовості А).

Рекомендовано визначати первинний рівень імуноглобулінів М, А, G, тому що є докази, що рівень цих глобулінів знижується при лікуванні Рітуксімабом. Після повторних курсів Рітуксімаба достовірно знижується рівень імуноглобулінів G (нижче за норму).

В клінічних дослідженнях проводилось визначення рівня В-клітин, проте значимість цих даних в звичайній практиці не встановлена.

Так як застосування Рітуксімаба спричинює деплецію В-клітин, рекомендовано призначати щеплення (для профілактики пневмонії) до початку лікування. Під час лікування будь-яка вакцинація повинна призначатися по показанням, хоча це не гарантує повного ефекту (рівень доказовості А). В контрольованому дослідженні встановлено, що Рітуксімаб значно знижував імунну відповідь на неоантиген (KLH) та антиген пневмококу. Отже, рекомендовано вводити живі послаблені вакцини до початку лікування Рітуксімабом.

Серед реакцій після введення Рітуксімаба переважають інфузійні реакції (до 35%), що виникають при першому введенні препарату, зменшуються з кожною наступною інфузією. В рідких випадках на введення Рітуксімабу

(рівень доказовості С) виникали анафілактоїдні реакції. Встановлено, що внутрішньовенне введення кортикостероїдів знижує частоту та інтенсивність цих проявів на 30%, не змінюючи ефективності Рітуксімабу.

Доказів зв'язку між лікуванням Рітуксімабом та збільшенням частоти солідних пухлин немає.

У пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями випадки розвитку прогресуючої мультифокальної енцефалопатії спостерігалися як при використанні Рітуксімаба, так і без зв'язку з використанням препарату (інформація FDA). Зв'язок між введенням Рітуксімабу та прогресуючою мультифокальною енцефалопатією не з'ясовано.

У пацієнтів з РА, СЧВ виявлялися рідкі випадки розвитку псоріазу (тяжкі форми в тому числі) після лікування Рітуксімабом. Роль препарату у виникненні цих явищ не з'ясована.

ПРЕПАРАТИ, ЩО БЛОКУЮТЬ IL-1

Для використання рекомендований препарат **анакінра** (IL-1-ra); другий препарат, **рінолацепт** (IL-1 Trap), який показаний до застосування при кріопірін-асоційованих періодичних синдромах (CAPS; рівень доказовості А,С).

Анакінра може використовуватися для лікування РА в якості монотерапії та в комбінації з метотрексатом; в дозі 100 мг/добу підшкірно (рівень доказовості А). В країнах Європи в інструкції по застосуванню анакінри рекомендовано застосування цього препарату в поєднанні з метотрексатом. Анакінра рекомендована для лікування активного РА після оцінки результатів адекватного лікування небіологічними «базисними» препаратами (рівень доказовості А). Дослідження застосування анакінри в якості першого «базисного» препарату не опубліковані.

Анакінра та Рінолацепт клінічно ефективні у відносно невеликого числа пацієнтів з кріопірін-асоційованими періодичними синдромами (CAPS).

Анакінра може призвести до значного зменшення симптомів, скарг та/або лабораторних показників у пацієнтів з РА протягом 16 тижнів. Якщо ефективність лікування не досягає очікуваного рівня протягом 16 тижнів, доцільність подальшого лікування переглядається.

Безпосереднє порівняння з блокаторами ФНП-альфа не проводилося.

Даних про те, що застосування анакінри призводить до збільшення випадків туберкульозу, немає. Кількість серйозних бактеріальних інфекцій у пацієнтів з РА, що отримували лікування анакінрою, була збільшена, порівняно з пацієнтами, що отримували небіологічну «базисну» терапію. Застосування анакінри не повинно починатися чи продовжуватися при наявності серйозних інфекцій. Лікування анакінрою можливо розпочати тільки після адекватного лікування інфекцій.

Анакінра не знижує гуморальну імунну відповідь на антиген стовбчаку (рівень доказовості D).

При використанні анакінри до 70% дозозалежних реакцій виникало в місцях ін'єкцій. Ці реакції не потребують активного лікування.

Існують дані про застосування анакінри у пацієнтів з подагрою та псевдоподагрою. Застосування анакінри при АС не доцільно (немає доказів ефективності). В рандомізованому клінічному дослідженні анакінра використовувались внутрішньо суглобові ін'єкції, проте ефективність такого лікування не зафіксована. Відомі окремі випадки використання анакінри у пацієнтів з СЧВ, хворобою Бехчета.

ТОЦИЛІЗУМАБ (ТЦЗ) - гуманізоване моноклональне антитіло до рецептора ІЛ-6 (рівні доказовості A/D). Цей препарат був дозволений в Європі та в інших країнах в комбінації з метотрексатом або в якості монотерапії при помірно важкому або важкому РА, лікування яких синтетичними базисними препаратами або блокаторами ФНП-альфа було неефективним, або побічні ефекти такого лікування перебільшували лікувальний ефект.

ТЦЗ зменшує симптоми, скарги у пацієнтів з активним РА. цей препарат застосовується внутрішньовенно 1 раз на місяць в дозі 4-8 мг/кг (рівні доказовості A, D), комбінації з метотрексатом або іншими синтетичними базисними препаратами, хоча у пацієнтів з неповним ефектом останніх доза 4 мг/кг була менш ефективна (рівні доказовості A, D). У деяких пацієнтів ефект розвивався між 2-4 тижнями, проте може відмічатися до 24 тижня (рівні доказовості A, D).

ТЦЗ зменшує рентгенологічне прогресування РА, лікування яких метотрексатом або іншими синтетичними базисними препаратами було

малоефективним (рівень доказовості А), навіть у вигляді монотерапії (рівень доказовості А).

Довготривалий вплив ТЦЗ на стан серцево-судинної системи невідомий. У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, рівень ліпідів натщесерце збільшився (порівняно з контрольною групою): загального холестерину, ЛПНЩ та ТГ. Використання статинів на початку лікування ТЦЗ було ефективним. В ході спостереження протягом в середньому від 1,5 до 5 років рівень серцевосудинних захворювань не збільшився (рівень доказовості D).

Під час проведення 6-місячних контрольованих досліджень повідомлялось про розвиток розповсюдженого перитоніту, перфорацій нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, інтраабдомінальних абсцесів. ТЦЗ повинен використовуватися з обережністю у хворих на виразки кишківника та дивертикульоз в анамнезі (рівень доказовості А, D).

У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, спостерігалася нейтропенія частіше, ніж в групі плацебо. У деяких пацієнтів зафіксоване зниження сегментоядерних клітин до рівня менше 1000 та/або 500 клітин на мм³. Ці зміни спостерігалися на початку лікування ТЦЗ та були транзиторними.

Під час монотерапії ТЦЗ спостерігалось збільшення частоти підвищення АлТ та АсТ, як і під час монотерапії метотрексатом (рівень доказовості А). У випадку комбінації ТЦЗ та метотрексата такі зміни виявляються частіше. Підвищення білірубіну (частіше непрямого) зустрічається ізольовано та не пов'язано з дисфункцією печінки. Слід регулярно контролювати функціональний стан печінки. У склад інструкцій, що погоджені з ЕМЕА (Європейське агентство лікарських засобів), залучені рекомендації щодо дій у випадку виявлення лабораторних зрушень під час терапії ТЦЗ (ці рекомендації співпадають з інструкціями по відношенню до лікування метотрексатом). Про випадки печінкової недостатності під час лікування ТЦЗ не повідомлялось.

Під час півторарічного спостереження частота серйозних інфекцій була стабільною (рівень доказовості D). ТЦЗ не слід призначати за наявності серйозних або опортуністичних інфекцій (рівень доказовості D). Необхідне спостереження за розвитком бактеріальних інфекцій (як і під час лікування іншими біологічними

засобами) (рівень доказовості A).

Пацієнти з активним чи латентним туберкульозом були виключені з досліджень, тому інформація про необхідність скринінгу по відношенні до туберкульозу перед початком терапії ТЦЗ недостатня. Повинні виконуватися місцеві рекомендації по відношенню до скринінгу для виявлення активного чи латентного туберкульозу. Слід зазначити, що випадки туберкульозу серед пацієнтів, що отримували ТЦЗ, були зареєстровані.

У пацієнтів, що отримували лікування ТЦЗ, оцінювалась безпека вакцинації та реакція на неї. У більшості пацієнтів імунізація вакциною від грипу може бути ефективною (рівень доказовості D). У пацієнтів, що отримували ТЦЗ, не слід використовувати живі вакцини (рівень доказовості A, D).

Підвищення рівня злоякісних пухлин у пацієнтів з РА, що отримували ТЦЗ, немає (рівень доказовості A, D).

АЛОПУРИНОЛ. Протиподагричний препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти та її солей в організмі. Препарат має специфічну здатність інгібувати фермент ксантиноксидазу, що бере участь у перетворенні гіпоксантину в ксантин та ксантину в сечову кислоту. Внаслідок цього знижується вміст уратів в сироватці крові, що запобігає їх відкладенню у тканинах та нирках. Алопуринол в організмі перетворюється в оксипуринол (алоксантин), який також перешкоджає утворенню сечової кислоти, але за активністю поступається алопуринолу.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо алопуринол всмоктується швидко та повністю. Практично не абсорбується в шлунку, всмоктування відбувається у дванадцятипалій кишці та у верхній частині тонкого кишечника. У результаті метаболізму утворюється головний фармакологічно активний метаболіт оксипуринол. Максимальні рівні оксипуринолу досягаються через 3-4 години, швидкість утворення залежить від ступеня та швидкості індивідуального пресистемного метаболізму. Алопуринол та оксипуринол практично не зв'язуються з білками крові. Період напіввиведення алопуринолу з плазми крові становить приблизно 40 хвилин, оксипуринолу – 17-21 години. 80 % алопуринолу та оксипуринолу виводяться нирками, 20 % – через кишечник. При нирковій недостатності період напіввиведення оксипуринолу збільшується.

Показання.

Для дорослих:

1. гіперурикемія (з рівнем сечової кислоти в сироватці крові 500 мкмоль/л (8,5 мг/100 мл) та вище, яка не контролюється дієтою);
2. захворювання, спричинені підвищенням рівня сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній сечокам'яній хворобі;
3. вторинна гіперурикемія різної етіології, в т.ч. при псоріазі;
4. первинна та вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі);
5. цитотоксична терапія неопластичних та мієлопроліферативних захворювань.

Для дітей:

1. уратна нефропатія в результаті лікування лейкемії;
2. вторинна гіперурикемія різної етіології;
3. вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Нієна (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та вроджений дефіцит аденин-фосфорибозилтрансферази.

Протипоказання: гіперчутливість до алопуринолу або до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки або нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв); гострий напад подагри; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Спосіб застосування та дози. Приймати після їжі, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води. Дорослим та дітям віком від 10 років добову дозу визначати індивідуально залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові. Зазвичай добова доза становить 100-300 мг/добу. Для зменшення ризику побічних реакцій лікування слід починати з прийому 100 мг алопуринолу один раз на добу. При необхідності початкову дозу поступово підвищувати на 100 мг кожні 1-3 тижні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза зазвичай становить 200-600 мг/добу. В окремих випадках дозу препарату можна підвищити до 600-800 мг/добу. Якщо добова доза перевищує 300 мг, її слід розподілити на 2-4 рівних прийоми. Максимальна разова доза становить 300 мг, максимальна добова

доза – 800 мг.

Ниркова недостатність. Лікування слід починати з добової дози 100 мг, яку підвищують тільки у випадку недостатньої ефективності препарату. При підборі дози слід керуватись показником кліренсу креатиніну:

Кліренс креатиніну	Добова доза алопуринолу
Більше 20 мл/хв	Стандартна доза 100-300 мг
10-20 мл/хв	100-200 мг
Менше 10 мл/хв	100 мг або вищі дози з більшими інтервалами між прийомами (через 1-2 або більше днів залежно від стану пацієнта та функціональної здатності нирок)

Важливо забезпечити адекватну гідратацію для підтримки оптимального діурезу та олужнювати сечу для збільшення розчинності уратів у сечі. Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання.

Пацієнти літнього віку. За відсутності конкретних даних слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

При порушенні функції печінки дозу препарату слід зменшувати до мінімальної ефективної.

Побічні реакції. Найбільш поширеними побічними реакціями алопуринолу є шкірні висипи. Частота побічних реакцій зростає при розладах з боку нирок та/або печінки. Побічні реакції можуть відрізнятися залежно від захворювання, від отриманої дози, а також при призначенні в поєднанні з іншими лікарськими засобами. На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри через мобілізацію сечової кислоти з подагричних вузликів та інших депо. Шкірні реакції є найбільш поширеними реакціями і можуть виникнути в будь-який період лікування, при їх виникненні прийом алопуринолу слід негайно припинити. Після зменшення симптомів можна призначати препарат у низьких дозах (наприклад, 50 мг/добу), за необхідності поступово підвищуючи. При повторному прояві шкірного висипу прийом препарату слід припинити назавжди, оскільки можуть з'явитися тяжкі генералізовані реакції гіперчутливості.

Особливості застосування. Препарат не рекомендується застосовувати при рівні сечової кислоти нижче 500 мкмоль/л (відповідає 8,5 мг/100 мл) при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності тяжкого ураження нирок. Не вживати продукти з високим вмістом пуринів (наприклад, субпродукти: нирки, мозок, печінка, серце і язик; м'ясні навари та алкоголь, особливо пиво). При лікуванні алопуринолом необхідно підтримувати діурез на рівні не менше 2 л/добу, при цьому реакція сечі має бути нейтральною або слабколужною, оскільки це запобігає преципітації уратів, утворенню конкрементів. З цією метою алопуринол можна призначати у поєднанні з препаратами, що олужують сечу.

Слід з особливою обережністю застосовувати алопуринол:

- при порушенні функції нирок та печінки – потрібний постійний нагляд лікаря, дози алопуринолу слід знижувати, враховуючи відповідні рекомендації;
- при раніше встановлених порушеннях гемопоезу;
- пацієнтам з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю, які отримують інгібітори АПФ та/або діуретики, через можливість супутніх порушень функції нирок.

Гострий напад подагри: лікування алопуринолом не слід починати до його повного купірування, оскільки можуть бути спровоковані подальші напади. На початку лікування алопуринолом, як і іншими урикозуричними препаратами, можливі гострі напади подагри внаслідок мобілізації великої кількості сечової кислоти. Тому бажано протягом перших 4 тижнів з ціллю профілактики одночасно застосовувати НПЗП (крім аспірину або саліцилатів) або колхіцин. Якщо гострий напад подагри виникає у пацієнтів, які вже приймають алопуринол, лікування препаратом слід продовжувати в тій самій дозі, а гострий напад лікувати відповідними НПЗП.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Клінічна фармакологія основних лікарських препаратів, що застосовуються при хворобах суглобів і системних захворюваннях сполучної тканини (клінічні аспекти

фармакодинаміки й фармакокінетики, взаємодія, можливі несприятливі ефекти, їх прогнозування й профілактика):

а) НПЗП;

б) Глюкокортикостероїди;

в) Базисні протизапальні препарати, з довгостроковою дією, з імуномодулюючим ефектом: препарати золота (кризанол, міокризин); D-Пеніциламін (купреніл); похідні хіноліну (хлорохін, плаквеніл); імунодепресанти (циклофосфамід, азатіоприн, метотрексат, циклоспорин); сульфаніламідні препарати (сульфасалазин, салазопіридазин).

2. Ускладнення при тривалій терапії нестероїдними та стероїдними протизапальними засобами.

3. Безрецептурні ліки, що застосовуються при системних захворюваннях. Принципи фармацевтичної опіки хворих з патологією суглобів.

4. Клінічна фармакологія ЛП, що регулюють обмін сечової кислоти:

Урикодепресивні засоби (зменшують синтез сечової кислоти шляхом інгібування ізоферментів ксантиноксидази) – алопуринол.

Урикозуричні засоби (підвищують екскрецію сечової кислоти шляхом зменшення секреції реабсорбції уратів та збільшення секреції їх у нирках): пробенецид (бенемід), сульфінпіразон (антуран), кетазон.

Засоби змішаної дії (поєднують урикодепресивний та урикозуричний ефекти). Аломарон.

5. Випишіть в рецептах: ксефокам, німесулід, диклофенак, ібупрофен, індометацин, алопуринол, колхіцин, депо-медрол.

ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.
2. Курація хворих.
3. Рішення ситуаційних задач
4. Аналіз листів лікарських призначень.

1. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

1. Хворий В., 66 років поступив у стаціонар з діагнозом: ревматоїдний артрит II ст. активності. При об'єктивному обстеженні виявлені припухлість і почервоніння колінних, гомілковостопних, зап'ястних і ліктьових суглобів. Функція суглобів обмежена, при пальпації відзначається болючість. У хворого спостерігається артеріальна гіпертензія (АТ-170/100 мм.рт.ст.). Із приводу основного захворювання приймав НПЗП, які останнім часом стали малоефективними. Дайте рекомендації щодо подальшого лікування даного хворого. _____

2. Хворий С., 50 років скаржиться на біль, почервоніння, набряк правого колінного суглоба, підвищення температури тіла до 38,0°C. Вважає себе хворим 6 років. За цей період було більше 10 гострих епізодів артриту, що тривали 7-10 днів, при цьому обоє колінних суглоба залучались поперемінно. Аналіз крові – лейкоцитів $15 \times 10^9/\text{л}$; у сечі – рівень сечової кислоти 0,75 ммоль/л (норма 0,21-0,45 ммоль/л). Яке захворювання можна припустити у даного хворого? Ваші рекомендації щодо тактики подальшого лікування хворого. _____

3. Хвора С., 30 років, пред'являє скарги на біль у міжфалангових, п'ястно-фалангових, променевоzap'ясткових, плечових, колінних і гомілковостопних суглобах, обмеження рухливості в них, ранком відчуття скутості в суглобах. Хворіє 2 місяці. Деформація і різке обмеження активних рухів через біль у проксимальних міжфалангових, колінних і гомілковостопних суглобах. Аналіз крові: ер. - $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв - 96 г/л., кол. показник - 0,84, лейкоцити - $7,7 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 50 мм/г. Сіалова кислота 2,6 ммоль/л. СРП - ++++. Результати рентгенографії променевоzap'ясткових суглобів: остеопороз в епіфізах, звуження суглобної

щілини, поодинокі узури суглобної поверхні. Яке захворювання можна припустити? Визначте напрямки фармакотерапії і препарати для даної хворої.

4. Хворій (30 років) з ревматоїдним артритом, активним суглобним синдромом, резистентним до нестероїдних протизапальних засобів призначили: метотрексат по 2,5 мг 3 рази на тиждень, індометацин 0,025 мг по 1 таб 3 рази на день, у порожнини колінних суглобів однократно введений гідрокортизон по 125 мг у кожний суглоб. Оцініть тактику проведеної фармакотерапії. Вкажіть методи контролю ефективності і безпеки фармакотерапії.

5. Хвора 43 років при надходженні в клініку пред'являла скарги на болі в дрібних суглобах кистей, ліктьових суглобах, головним чином при русі, ранкову скутість протягом 30 - 40 хв. Хворіє протягом 5 років. Об'єктивні дані: стан хворої задовільний. Відзначається невелика дефігурація 2, 3 і 4 п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів за рахунок не різко виражених проліферативних явищ. Аналіз крові: НВ -110 г/л, Еритроцити $3,68 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцити $4,6 \cdot 10^9/л$, еоз 3%, п/я 6%, сегм 60%, лімф 32%, мон 5%, ШОЕ 22 мм/год. СРБ ++, серомукоїд 0,42 г/л (N 0,22-0,28 г/л). На рентгенограмі кистей - навколосуглобовий остеопороз. Яке захворювання можна припустити? Визначте напрямки фармакотерапії і препарати для даної хворої.

2. Вирішіть завдання. Відповідь підкресліть:

1. Для якого захворювання характерною є поява тофусів?

A. Подагра

B. Системна склеродермія

C. Ревматизм

D. Остеоартроз

E. Остеопороз

2. Назвіть препарат для зняття гострого приступу подагри?

A. Диклофенак

В. Колхіцин

С. Бутадіон

Д. Алопуринол

3. Характерними для ревматоїдного артрити змінами навколо суглобових тканин є:

А. підшкірні вузлики

В. вузлувата еритема

С. тофуси

Д. вузлики Гебердена

Е. кальцинати в м'яких тканинах.

4. В чому полягає базисний вплив тривалого застосування хондропротекторів?

А. зменшують біль

В. покращують рухову функцію суглобів

С. сповільнюють прогресування остеоартрозу

Д. зменшують запалення

Е. імуномодуюча дія.

5. Який з препаратів зменшує синтез сечової кислоти шляхом інгібування ферменту ксантиноксидази:

А. алопуринол

В. антуран

С. саліцилати

Д. преднізолон

Е. плаквеніл.

3. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію:

Діагноз: Ревматоїдний артрит: поліартрит, що повільно прогресує, активність II ступеня, порушення функції суглобів II ступеня.

1. Benzylpenicillini-natrii 1000000 OD

По 1 таб. 3 рази на день

По 500000 ОД в/м кожні 4 години

4. Tab. Naproxeni 0,25

2. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

По 1 таб. 2 рази на день

По 1,0 4 рази на добу

5. Susp. Hydrocortisoni acetatis 5 ml

3. Tab. Voltareni 0,025

По 5 мл в/суглоб. 1 раз на 3 дні

6. Tab. Plaquenili 0,2

По 2 таб. 2 рази на в день

7. Tab. Azathioprini 0,05

По 1 таб. 2 рази на день

8. Tab. Methylprednisoloni 0,004 По 2

таб. 2 рази на день зранку

Діагноз: Гостра подагрична атака

1.Rp.: Tab. Diclofenaci Natrii a 0,025 N

30

D.S. По 1 табл. 3 рази на добу.

2. Rp.: Tab. Nimesulidi a 0,15 N 10

D.S. По 1 табл. 2 рази на добу.

3.Rp.: Interferoni 2 ml

D.t.d. N 10 in amp.

S. Розчинити у кип'яченій воді, закапувати в носові ходи по 5 крап кожні 4 год.

4. Rp.: Tab. Ibuprofeni a 0,2 N 30

9.Aerosoli Salbutamoli 10 ml

D.S. Для інгал. по 1-2 інг. 4 рази на день

10.Tab. Calcii gluconatis 0,5

По 1 таб. 2 рази на день

D.S. По 2 табл. 3 рази на добу.

5. Rp.:Tab.Colchicine1mg

D.S. по 1 таб. 3 рази на день після їжі

6. Rp.: Tab. Methyluracili a 0,5 N 50

D.S. По 2 табл 3 рази на добу під час або після їжі.7. Rp.: Sol. Retabolilol.

5% — 1 ml

D.t.d.N 5 inamp.

S. По 1 мл в/м 1 раз на тиждень.

8. Rp.:Tab.Allopurinoli 100 mg

D.S. по 2 таб.2 рази на день.

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при РА, деформуючому остеоартриті, подагрі.
2. Роль фармацевта в підвищенні ефективності терапії хворих на РА, подагру.

ПРИКЛАДИ ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

(правильна відповідь А)

Хворому К. 55 років для посилення антиагрегантного ефекту при лікуванні дрібно вогнищового інфаркту міокарда необхідно призначити:

- А. Клопідогрель.
- В. Абсіксимаб.
- С. Тиклопідин.
- Д. Грудин.
- Е. Дипіридамо́л

Хворий В. 60 років з артеріальною гіпертензією та брадикардією госпіталізований в кардіологічне відділення. Який лікарський засіб доцільно йому призначити?

- А. Ніфедипін.
- В. Доксазозин.
- С. Атенолол.
- Д. Метилдофа.
- Е. Еналаприл

Хворий П., 67 років, знаходиться у терапевтичному відділенні з приводу прогресування серцевої недостатності. Через 3 тижні лікування стан пацієнта погіршився, що проявилось зниженням апетиту, нудотою, при погляді на джерело світла з'явилися райдужні кола. Який із лікарських засобів міг спричинити вказаний стан?

- А. Дігосин;
- В. Нітросорбід;
- С. Каптоприл;
- Д. Гідрохлортіазид;
- Е. Аспекард

Хворий 52 років, з метою купування нападу стенокардії прийняв таблетку нітрогліцерину після чого відчув сильний головний біль. Який лікарський засіб слід рекомендувати приймати одночасно з нітратами для зменшення інтенсивності головного болю?

- А. Валідол;
- В. Аспірин;
- С. Кеторолак;
- Д. Суматриптан;
- Е. Кофеїн.

Хворий Н., 63 роки, регулярно приймає фуросемід 3 р/тиждень з приводу хронічної серцевої недостатності. Тиждень тому захворів на пневмонію, з приводу чого було призначено комбіновану фармакотерапію. На п'ятий день лікування у хворого погіршився слух. Який лікарський засіб при одночасному застосуванні з фуросемідом міг спричинити таку побічну дію?

- A. Цефуроксим
- B. Бісептол;
- C. Ампіцилін;
- D. Еритроміцин;
- E. Тетрациклін

Хворій А., 72 роки призначено серцеві глікозиди з приводу прогресування серцевої недостатності. Зміна яких показників клінічного статусу хворої свідчить про терапевтичну ефективність?

- A. Зменшення ЧСС, набряків, задишки
- B. Поява брадикардії, аритмії;
- C. Підвищення артеріального тиску;
- D. Збільшення розмірів печінки;
- E. Зменшення діурезу.

У хворого гіпертонічною хворобою виявлено обструктивний бронхіт. Який із гіпотензивних препаратів йому протипоказаний?

- A. Анаприлін
- B. Раунатин
- C. Гіпотіазид
- D. Допегіт
- E. Клофелін

Хвора 52-х років перенесла інфаркт міокарда і виписана на амбулаторний нагляд. Яку добову дозу ацетилсаліцилової кислоти необхідно призначити з метою профілактики тромбоутворення?

- A. 100 мг
- B. 500 мг
- C. 1000 мг
- D. 2000 мг
- E. 3000 мг

Хвору 53-х років після фізичного навантаження почав турбувати біль за грудниною з іррадіацією в ліву руку. Який препарат слід призначити для усунення больового приступу?

- A. Нітрогліцерин
- B. Ізосорбід 5-мононітрат
- C. Ніфедипін
- D. Метопролол
- E. Дилтіазем

Після тижневої фармакотерапії артеріальної гіпертензії лізиноприлом в дозі 10 мг 2 раз на добу у хворого з'явилися періодично виникаючі напади сухого кашлю. Чим це може бути зумовлене?

- A. Накопиченням в крові залишку брадикініну
- B. Підвищенням тону кашльового центру
- C. Загостренням супутньої патології
- D. Пригніченням синтезу альдостерону
- E. Зменшення вмісту в крові адреналіну

Які з наведених антигіпертензивних препаратів мають калійзберігаючу дію?

- A. Триамтерен
- B. Фуросемід
- C. Празозін
- D. Метопролол
- E. Дилтіазем

До фармацевта звернувся пацієнт, якому рекомендовано прийом ацетилсаліцилової кислоти як антиагреганта. Яку добову дозу у грамах слід рекомендувати для постійного прийому?

- A. 0,1—0,3
- B. 0,5-1,0
- C. 1,0-2,0
- D. 2,0-3,0
- E. Більше 4,0

У хворого з артеріальною гіпертензією та хронічним бронхітом раптово виник сухий кашель, задишка; температура тіла не змінилась. Відомо, що хворий приймає каптоприл. Чим можна пояснити цей феномен?

- A. Збільшене утворення брадикініну
- B. Збільшене утворення ангіотензину I
- C. Збільшене утворення реніну
- D. Зменшене утворення альдостерону
- E. Збільшення утворення Na-уретичного пептиду

Хворій, яка страждає на бронхіальну астму встановлено діагноз гіпертонічної хвороби. Який гіпотензивний препарат протипоказаний даній пацієнтці?

- A. Анаприлін;
- B. Каптоприл;
- C. Амлодипін;
- D. Гіпотіазид;
- E. Верапаміл.

Хвора 52-х років страждає підвищенням артеріального тиску протягом місяця. З анамнезу відомо, що останні 5 років хворіє бронхіальною астмою. Яка група гіпотензивних препаратів небажана для хворої?

- A. Блокатори бета-адренорецепторів
- B. Антагоністи іонів кальцію

- С. Транквілізатори
- Д. Антагоністи ангіотензинових рецепторів
- Е. Діуретики

До лікаря звернувся хворий 70 років з приводу підвищеного артеріального тиску. З анамнезу відомо про наявність доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Який лікарський засіб бажано призначити даному хворому?

- А. Доксазозин
- В. Еналаприл
- С. Пропранолол
- Д. Дилтіазем
- Е. Лозартан

Під час лікування хронічної серцевої недостатності дигоксином у хворого виникла брадикардія, нудота, блювота, погіршення зору. Який з препаратів є антидотом в цьому випадку?

- А. Унітіол
- В. Тетацин-кальцій
- С. Дипіроксам
- Д. Амілнітріт
- Е. Атропину сульфат

Хворий Н., 65 р., звернувся зі скаргами на нудоту, блювання, загальмованість, появу жовтих кіл перед очима. Приймає щоденно дігосин 0,25 мг, аспекард 100 мг, метопролол 50 мг. Для якого патологічного стану характерний такий симптомокомплекс?

- А. Глікозидна інтоксикація
- В. Харчове отруєння
- С. Синдром відміни
- Д. Тахіфілаксія
- Е. Гіперчутливості

Відвідувач аптеки звернувся до фармацевта зі скаргами на стискуючий, часом пекучий біль за грудиною з іррадіацією у ліву руку та шию тривалістю 5 – 10 хвилин. Виберіть засіб для надання невідкладної допомоги хворому

- А. Нітрогліцерин
- В. Ніфедипін
- С. Ізоланід
- Д. Ізосорбід дінітрат
- Е. Бісопролол

Відвідувач аптеки поскаржився на стискаючий біль за грудиною з іррадіацією в ліву руку, страх смерті, відомо, що біль виник раптово після фізичного навантаження. Назвіть засіб невідкладної допомоги:

- A. Нітрогліцерин
- B. Метациклін
- C. Нафтизин
- D. Панангін
- E. Рибоксин

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

- A. Еналаприлу малеат
- B. Анаприлін
- C. Клофелін
- D. Фуросемид
- E. Ніфедипін

Пацієнтку Т., 49 р., турбує періодичний стискаючий біль голови в потиличній ділянці, головокружіння, підвищення АТ. В анамнезі цукровий діабет II типу. Який діуретичний засіб не впливає на рівень глюкози в крові?

- A. Індапамід
- B. Фуросемід
- C. Гіпотіазид
- D. Етакринова кислота

Хвора 68-ми років тривалий час застосовує фуросемід для лікування серцевої недостатності. Зазначте лікарський засіб для профілактики гіпокаліємії при прийомі фуросемида:

- A. Панангін
- B. АТФ-лонг
- C. Мілдронат
- D. Триметазидин
- E. Сустанк-форте

Хворий 59 років переніс інфаркт міокарду. Для попередження тромбоутворення призначена ацетилсаліцилова кислота. Визначте раціональну добову дозу:

- A. 100 мг
- B. 500 мг
- C. 1000 мг
- D. 2000 мг
- E. 3000 мг

Хвора 60 років страждає гіпертонічною хворобою II стадії, ішемічною хворобою серця, бронхіальною астмою. Після корекції фармакотерапії стався напад бронхоспазму, зросла задишка. Який лікарський засіб спричинив ускладнення?

- A. Пропранолол

- В. Ніфедипин
- С. Еуфілін
- Д. Мукалтин
- Е. Сальбутамол

У хворого 60 років після емоційного перенапруження з'явився біль за грудиною з ірадіацією в ліву руку. Назвіть лікарський засіб, який тамує больовий синдром:

- А. Нітрогліцерин
- В. Ніфедипин
- С. Дилтіазем
- Д. Пропранолол
- Е. Метопролол

Під час лікування хронічної серцевої недостатності дигоксином у хворого виникла брадикардія, нудота, блювота, погіршення зору. Який з препаратів є антидотом в цьому випадку?

- А. Унітіол
- В. Тетацин-кальцій
- С. Дипіроксам
- Д. Амілнітрін
- Е. Атропину сульфат

У хворої В., 55 років, яка тривалий час приймає гідрохлортіазид з приводу лікування гіпертонічної хвороби, з'явилися м'язова слабкість, судоми м'язів нижніх кінцівок, відчуття перебоїв у роботі серця. Яке ускладнення фармакотерапії найбільш ймовірно виникло у даної хворої?

- А. Гіпокаліємія;
- В. Гіпонатріємія;
- С. Гіпокальціємія;
- Д. Гіпермагніємія;
- Е. Гіперкальціємія

Хворий, 57 років, встановлено діагноз ревматоїдного артрити, в анамнезі виразкова хвороба. Який препарат із групи НПЗП можна рекомендувати даній хворій?

- А. Целекоксиб;
- В. Диклофенак;
- С. Аспірин;
- Д. Індометацин;
- Е. Мефенамова кислота

Хворий М., лікується з приводу гострої ревматичної лихоманки. Після проведення індивідуальної проби на чутливість до пеніциліну виявлено ознаки гіперчутливості. Які з перерахованих груп протимікробних лікарських засобів є препаратами вибору для лікування?

- А. Макроліди;

- В. Сульфаніламід;
- С. Тетрацикліни;
- Д. Цефалоспорини;
- Е. Фторхінолони

У хворого вперше встановлено діагноз системного червоного вівчаку (СЧВ). З якого препарату необхідно розпочинати патогенетичне лікування?

- А. Преднізолон
- В. Ацетилсаліцилова кислота
- С. Пеніцилін
- Д. Метотрексат
- Е. Вольтарен

У хворого, який тривалий час лікується з приводу ревматоїдного артрити, виявлено гіперглікемію. Котрий із препаратів міг її спричинити?

- А. Дексаметазон
- В. Диклофенак натрію
- С. Ібупрофен
- Д. Делагіл
- Е. Левамизол

Хворому К., 45 років, з діагнозом ревматоїдний артрит та пептична виразка шлунка, необхідно призначити НПЗЗ. Який препарат є найбільш доцільним?

- А. Целекоксиб
- В. Діклофенак натрію
- С. Ацетилсаліцилова кислота
- Д. Індометацин
- Е. Піроксикам

З метою лікування важкої форми ревматоїдного артрити пацієнту З., 43 років призначено препарат для базової терапії. Вкажіть його:

- А. Метотрексат
- В. Диклофенак-натрію
- С. Німесулід
- Д. Преднізолон
- Е. Метилпреднізолон

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Актуальні питання гастроентерології : навчально-методичний посібник/ за ред. О. М. Біловола. - Вінниця: Нова книга, 2021. - 168 с.
2. Актуальні питання кардіології: навчально-методичний посібник / за ред. О. М. Біловола. - Харків, 2021. - 158 с.
3. Внутрішні хвороби: у 2 ч. Ч 1. Розділи 1-8: підручник/Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін. за редакцією Л.В. Глушка. – Київ : ВСП «Медицина», 2019. - 680 с.
4. Захворювання органів дихання в сімейній медицині: навчальний посібник / Л.С. Бабінець, І.О. Боровик, Л.В. Андріюк. – Київ : ВСП «Медицина», 2019. - 312 с.
5. Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О. М. Біловола. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 544 с.
6. Клінічна фармація в пульмонології: Навчальний посібник до практичних занять студентів 5 курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «226 Фармація» ЗВО МОЗ України Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Главацький О.М. - Запоріжжя, ЗДМУ, 2021. – 164 с.
7. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи: навчально-методичний посібник / Е.Г.Колот, Н.М. Дев'яткіна, Т.О.Дев'яткіна. – Полтава, 2019. – 155 с.
8. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник / А.С. Свінціцький. - Київ : ВСВ «Медицина», 2019.- 1008 с.
9. Неврологія : підручник / І.А. Григорова, Л.І. Соколова, Р.Д. Герасимчук та ін.; - 3-є (перероблене і доповнене). – Київ: ВСП «Медицина», 2020. - 640 с.
10. Основні положення клінічної фармації та клінічної фармакології: Навчальний посібник до практичних занять студентів 5 курсу фармацевтичних факультетів спеціальності «226 Фармація» ЗВО МОЗ України Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Главацький О.М. - Запоріжжя, ЗДМУ, 2021. - 187с.

Додаткова

1. Біологія тривалості життя і старіння / Голубев А. Г.// Видав. Н-Л, 2015. – 384 с.
2. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк. — 8-е вид. — К. : ВСВ «Медицина», 2018. — 552 с.
3. Фармакологія: підручник для студ.мед.ф-тів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І.С. Чекмана. Вид.4-те. Вінниця: Нова Книга, 2017. 784 с.

4. Фармакологія: практикум. Бобирьов В.М., Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О. [та ін.]. Вінниця: Нова Книга, 2017. 352 с.
5. Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. факультетів / Під ред.. О.В. Крайдашенка, І.Г. Купновицької, І.М. Кліща, В.Г. Лизогуба. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 644 с.
6. Фармацевтична опіка: практичний посібник / І. Зупанець, В. Черних, С. Попов та ін.; за ред. І. Зупанця та В. Черниха. – Київ, 2018. – 232 с.
7. Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря: Навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / за ред. акад. НАМН України Вороненка Ю. В. – Харків : Видавець Заславський О. Ю., 2015. – 530 с.
8. Rx index - Довідник еквівалентності лікарських засобів: спеціалізоване медичне видання для фахівців / за заг. ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. – 2-ге вид. К.: Фармацевт Практик, 2018. – 848 с.
9. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics Medical; - McGraw-Hill Education.: 13 edition, 2017 - 1440 p.
10. Клінічна фармакологія невідкладних станів у практиці стоматолога: навчальний посібник (IV р. а.)/О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова, І.І. Вакалюк та ін.; за ред. О.М. Біловола. - Київ :«Медицина», 2018. - 296 с.
11. Клінічні дослідження. Терміни та визначення : довідник / за заг. ред. В. М. Коваленка, І. А. Зупанця. - Харків : Золоті сторінки, 2016. - 340 с.
12. Клінічна фармакологія: навчальний посібник для практичних занять студентів 1 курсу медичних факультетів для підготовки магістрів галузі знань спеціальності «224 Технологія методів діагностики і лікування». О.В. Крайдашенко, Кремзер О.О. - Запоріжжя, ЗДМУ, 2021- 212 с.
13. Пропедевтика внутрішньої медицини : підручник / Ю.І. Децик, О.Г. Яворський, Є.М. Нейко та ін. ; за ред. О.Г. Яворського. — 6-е вид. — К. : ВСВ «Медицина», 2020. — 552 с.

Інформаційні ресурси

1. Державний реєстр лікарських засобів <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18042019--892-pro-zatverdzhennja-odinadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>
2. Уніфіковані протоколи ведення хворих <https://guidelines.moz.gov.ua/>
3. Австралійський бюлетень небажаних лікарських реакцій. <http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb.htm>.
4. Лекції для післядипломної освіти «Принципи клінічної фармакології» Клінічного центру Національного інституту здоров'я США. <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/principles.shtml>.

5. Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:
<http://www.osdm.org/index.php>
6. Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:
<http://www.eacpt.org>
7. Ресурс з фармакогенетики. <http://www.pharmgkb.org/>.
8. On-line реєстрація небажаних лікарських реакцій на сайті FDA.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>.
9. Ресурс по взаємодії лікарських засобів:
<http://medicine.iupui.edu/flockart/>
10. Робоча група з фармакотерапії Європейського товариства кардіологів
<https://www.escardio.org/>.