

МОЗ України
Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця
Запорізький державний медичний університет
Харківський Національний медичний університет
ДП „Державний фармакологічний центр”
МОЗ України

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАСОБІВ

Посібник для студентів
вищих медичних навчальних закладів України
IV рівня акредитації

Під редакцією члена-кореспондента НАН і НАМН України,
д.м.н., проф. Чекмана І.С. і д.м.н., проф. Вікторова О.П.

Київ 2016

УДК 616.22.065(075.8)

Рецензенти:

академік АМН України, доктор медичних наук, професор, зав. клінічним відділом ДУ „Інститут геронтології АМН України” О.В. Коркушко;
доктор медичних наук, професор, зав. курсом клінічної фармакології Київської національної медичної академії післядипломної освіти МОЗ України Ю.М. Войтенко;
доктор медичних наук, професор, зав. кафедри клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти І.М. Фуштей

Чекман І.С., Вікторов О.П., Горчакова Н.О., Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Журавльова Л.В., Загородний М.І., Кучеренко Л.І., Матвеєва О.В., Логвинова І.О., Яйченя В.П., Савченко Н.В., Бухтіярова Н.В.
Побічні реакції серцево-судинних засобів. Навчальний Посібник. – Київ, Запоріжжя, 2018. – 121 с.

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації.

В посібнику узагальнені дані, що торкаються побічних реакцій серцево-судинних засобів. Автори детально описують основи раціональної фармакотерапії, аналізують причини, які сприяють виникненню побічних реакцій. Розглядається класифікація серцево-судинних засобів згідно рекомендацій ВООЗ, а також прояви побічних реакцій даної групи препаратів, міри по попередженню таких реакцій.

Посібник рекомендується для студентів та інтернів медичного і фармацевтичного факультетів. Посібник може бути корисним для лікарів і провізорів.

Чекман Іван Сергійович – член-кореспондент НАН і НАМН України, доктор медичних наук, професор, зав. кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Вікторов Олексій Павлович – доктор медичних наук, професор, зав. відділом клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики ННЦ „Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України.

Горчакова Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Беленічев Ігор Федорович – доктор біологічних наук, професор, зав. кафедри фармакології Запорізького медичного університету.

Мазур Іван Антонович – доктор фармацевтичних наук, професор, зав. кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету.

Журавльова Лариса Володимирівна – доктор медичних наук, зав. кафедри внутрішньої медицини №3 Харківського Національного медичного університету.

Загородний Максим Іванович – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Кучеренко Людмила Іванівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету.

Матвеева Олена Валеріївна – кандидат медичних наук, начальник управління післяреєстраційного нагляду ДП „Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Логвинова Ірина Олександрівна – начальник відділу фармакологічного нагляду ДП „Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Яйченя Валентина Петрівна – начальник відділу бази даних побічних реакцій лікарських засобів ДП „Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Савченко Н.В. – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Бухтіярова Ніна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології Запорізького медичного університету.

ЗМІСТ

Розділ 1.

Основи раціональної фармакотерапії. Причини, що сприяють виникненню побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів

Розділ 2.

Класифікації побічних реакцій лікарських засобів

Розділ 3.

Підходи до встановлення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням підозрюваного лікарського засобу і побічними реакціями

Розділ 4

Оцінка несприятливих наслідків застосування серцево-судинних лікарських засобів

Розділ 5.

Класифікація серцево-судинних лікарських засобів згідно рекомендацій ВООЗ, та оцінка їх безпеки

Розділ 6.

Прогностичне значення змін варіабельності ритму серця під впливом серцево-судинних лікарських засобів

Розділ 7.

Основні прояви побічних реакцій деяких серцево-судинних лікарських засобів, заходи щодо запобігання їх виникненню, купірування та лікування.

7.1. Серцеві глікозиди

7.2. Кардіотонічні засоби неглікозидної природи

7.3. Протиаритмічні лікарські засоби

7.4. Інгібітори АПФ

7.5. Бета-адреноблокатори

7.6. Альфа-адреноблокатори

- 7.7. Антагоністи кальцію
- 7.8. Сечогінні засоби
 - 7.8.1. Тіазидні діуретики
 - 7.8.2. Петльові діуретики
 - 7.8.3. Калійзберігаючі діуретики
- 7.9. Лікарські засоби, що покращують метаболізм та кровопостачання міокарда
 - 7.9.1. Нітрати
 - 7.9.2. Периферичні вазодилататори
 - 7.9.3. Спазмолітичні засоби
 - 7.9.4. Метаболітні засоби
- 7.10. Центральні антигіпертензивні нейротропні засоби
- 7.11. Симпатолітики
- 7.12. Адреноміметичні засоби

Розділ 8

Результати взаємодії груп лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, з препаратами інших фармакологічних груп

- 8.1. α - та β -адреноміметики
- 8.2. β -адреноміметики
- 8.3. Алкалоїди раувольфії
- 8.4. Антагоністи кальцію
- 8.5. Антиаритмічні препарати
- 8.6. Блокатори α - адренорецепторів
- 8.7. Блокатори β -адренорецепторів
- 8.8. Діуретики петльові
- 8.9. Діуретики тіазидні
- 8.10. Діуретики калійзберігаючі
- 8.11. Інгібітори АПФ
- 8.12. Органічні нітрати
- 8.13. Серцеві глікозиди

Розділ 9

Взаємодія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему з іншими препаратами

9.1. Взаємодія дигоксину з іншими ліками

9.1.1. Препарати, що впливають на всмоктування або біодоступність дигоксину

9.1.2. Препарати, що перешкоджають виведенню дигоксину

9.2. Взаємодія антиаритмічних препаратів з іншими лікарськими засобами, що призводять до виникнення побічних ефектів

9.3. Взаємодія лікарських засобів з β - адреноблокаторами

9.4. Побічні реакції серцево-судинних препаратів, які застосовують внутрішньовенно з метою купірування шоку

9.5. Оцінка побічних реакцій, які виникають при медичному застосуванні антиагрегантів, антикоагулянтів і тромболітичних лікарських засобів

Література

СКОРОЧЕННЯ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВРС – варіабельність ритму серця

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ДП – державне підприємство

ДФЦ – Державний фармакологічний центр

ЕКГ – електрокардіограма

ЄС – Європейська співдружність

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІХС – ішемічна хвороба серця

МАО – моноамінооксидаза

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

РААС – ренін – ангіотензинова система

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Розділ 1

Основи раціональної фармакотерапії.

Причини, що сприяють виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів.

Безпека лікарських засобів завжди перебувала, перебуває й буде перебувати у сфері інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, пов'язаних з фармакотерапією практично усіх захворювань, впливає на життєдіяльність людини та існування соціуму.

Нажаль, абсолютно безпечних лікарських засобів не було немає і не буде. Медичне застосування препаратів може супроводжуватися виникненням побічних реакцій, які обумовлені фармакологічними властивостями лікарських засобів або специфічною реакцією організму на введення медикаменту.

На початку 80-х років ХХ ст. ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасного лікарського засоби – ефективність, безпека, доступність і прийнятність для пацієнта [4]. Ефективність і безпека лікарських засобів мають вирішальне значення при їхньому виборі для фармакотерапії при відповідних захворюваннях. При цьому існує правило – у першу чергу призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій, при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби з більш високим ступенем ризику [7].

Підґрунтям практичної реалізації зазначеного вище є оцінка співвідношення ризик/користь, яке є головним критерієм оцінки раціональної індивідуальної фармакотерапії згідно принципів доказової медицини.

Під поняттям ризик/користь розуміють співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів позитивного впливу лікарського засобу на серйозність та тяжкість перебігу захворювання у хворих, а також проявів відомих небезпечних властивостей препарату при його медичному застосуванні, які погіршують перебіг захворювання або є причиною розвитку нових шкідливих впливів медикаменту на організм та якість життя хворого [4].

Користь від застосування лікарського засобу визначається такими параметрами:

- ефективність лікування (видужання), поліпшення загального стану пацієнта, зменшення проявів симптомів захворювання, із приводу якого застосовували лікарський засіб;

- інтенсивність реакції організму у відповідь на введення лікарського засобу, що проявляється як зменшенням проявів патологічного процесу, так і покращанням якості життя;

- тривалість лікувальної дії препарату.

Існують певні групи пацієнтів, у яких застосування лікарських засобів, зазвичай, супроводжується збільшенням ризику виникнення побічних реакцій.

Відповідно до міжнародних підходів (ВООЗ, Директиви ЄС) **до груп ризику належать:**

- діти раннього віку (особливо недоношені й немовлята), особи літнього й старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному), період вагітності;

- хворі з ураженням органів біотрансформації та екскреції лікарських засобів або їх активних метаболітів;

- пацієнти з обтяженим анамнезом (алергологічним тощо);

- хворі, які тривало отримували препарати;

- пацієнти, які застосовують одночасно більше 4 лікарських засобів, що може призвести до непрогнозованості процесів фармакодинаміки та фармакокінетики застосування препаратів;

- хворі, які приймали інші лікарські засоби, що викликають подібні побічні реакції [1, 4].

Крім традиційного комплексу факторів з боку пацієнта, лікарського засобу, довкілля в останні роки з'явилися **додаткові фактори, що впливають на розвиток побічних реакцій, зумовлюючи збільшення їхніх проявів:**

- широке застосування фармакотерапії для лікування різних захворювань;
- зміна термінів експертної оцінки реєстрації нових лікарських засобів;
- одночасне виведення на ринок лікарських засобів і їхній маркетинг у багатьох країнах світу;
- постійне збільшення кількості генеричних лікарських засобів (в Україні частка яких сягає >80%);
- ріст ринку безрецептурних лікарських засобів (коливається від 40 до 60%);
- фетишизація й міфотворення у фармакотерапії (поширені як серед лікарів, так і серед населення);
- широке застосування лікарських засобів, придбаних через інтернет (без консультативної участі лікаря, провізора, фармацевта);
- поширення біологічно активних добавок (БАДів);
- помилки лікарів і медичного персоналу при призначення препаратів.

Серед переліченого вище на особливу увагу заслуговує остання група факторів. Як свідчить міжнародна практика,

більшість побічних реакцій лікарських засобів пов'язана з помилками лікарів і провізорів [3], які прийнято називати **медичними помилками**. Ці помилки можуть бути зумовлені:

- неправильною діагностикою, наслідком якої став невірний вибір препарату для лікування;
- невикористанням запропонованого діагностичного обстеження;
- невірною інтерпретацією результатів обстеження;
- неприйняттям заходів після одержання результатів, що відхиляються від норми;
- використанням несправного медичного устаткування;
- ускладненнями при переливанні кровозамінників;
- невиконанням інших медичних рекомендацій.

За даними епідеміологічних досліджень найбільш частою лікарською помилкою є невірний вибір лікарем препарату або його неправильне призначення. У 56% випадків ці помилки пов'язані із призначенням дози лікарського засоби без урахування індивідуальних особливостей пацієнта, в 34% – з неадекватною тривалістю терапії, 10% – з помилками середнього медичного персоналу і фармацевтичними працівниками лікарняної аптеки. При цьому помилок, пов'язаних з невірним призначенням дози лікарського засоби потенційно можна уникнути за умови своєчасного використання терапевтичного лікарського моніторингу й принципів фармакокінетичної оптимізації терапії.

Серед найбільш частих причин виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів в результаті медичних помилок слід зазначити такі:

- ігнорування лікарями даних анамнезу генетичного та анамнезу хвороби;

- ігнорування лікарями положень, викладених в інструкції для медичного застосування препаратів;
- недостатня ознайомленість лікарів про численні синоніми торгових найменувань генеричних препаратів, що містять однакову діючу речовину;
- недостатні знання лікарів про механізми виникнення лікарської алергії, зокрема перехресної;
- недостатні знання лікарів про клініко-фармакологічну характеристику конкретного препарату;
- недостатні знання лікарів про механізми й особливості клінічних проявів наслідків взаємодії лікарських засобів при їхньому одночасному застосуванні.

Незважаючи на те, що частка медичних помилок у структурі побічних реакцій на 01.12.2008р. не перевищує 0,3%, помилки лікарів, пов'язані із призначенням лікарських засобів, становлять 78,9%. Останнє в першу чергу пов'язане з недостатньою увагою до анамнезу хворих. Лише 21,1% випадків побічних реакцій є наслідком непоінформованості пацієнтів про можливу побічну дію призначеного препарату. Результати проведеного аналізу свідчать про існування недоліків у підготовці фахівців різного профілю, особливо по клінічній фармакології, що зумовлює необхідність удосконалювання й реалізації відповідних освітніх програм на етапах перед- та постдипломної підготовки лікарів.

Збір інформації про зазначені вище побічні реакції, її аналіз та прийняття відповідних регулюючих рішень у цивілізованих країнах світу відбувається завдяки функціонуванню системи фармаконагляду. В Україні здійснення фармаконагляду регламентовано Наказом МОЗ України від 27.12.2006р. №898 „Про затвердження Порядку

здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування”, який зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29. 01.2007р. №73/13340. Цей Порядок гармонізований з міжнародними вимогами та підходами щодо здійснення контролю за безпекою лікарських засобів [4].

Розділ 2

Класифікації побічних реакцій лікарських засобів

Побічні реакції можуть бути поділені за ступенем серйозності на:

Серйозні, які становлять загрозу для життя пацієнта; зумовлюють втрату працездатності; вимагають подовження періоду госпіталізації; призводять до смерті; викликають розвиток пухлин; викликають уроджені аномалії).

Несерйозні – ті побічні реакції, які не відповідають критеріям, щодо визначення «серйозної» побічної реакції.

Також за ступенем очікуваності побічні реакції поділяються на:

Очікувані – побічні реакції, характер або прояви яких узгоджуються з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад, інструкцією для медичного застосування/листочком-вкладишем.

Неочікувані – побічні реакції, характер або прояви яких не узгоджується з наявною інформацією про лікарські засоби, наприклад, інструкцією для медичного застосування/листочком-вкладишем.

Розрізняють 3 ступені тяжкості перебігу побічних реакцій:
Легкий ступінь (*свербіж, кропив'янка*) – симптоми зникають

через 3 дні після початку застосування антигістамінних препаратів.

Середній ступінь (*кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, багатобформна еритема, лихоманка до 39°C, моно-чи поліартрит, токсикоалергічний міокардит*) – симптоми зникають через 4-5 днів після застосування протигістамінних препаратів, глюкокортикостероїдів у середніх дозах (20-40 мг).

Тяжкий ступінь (*анафілактичний шок, ексфолювативний дерматит, синдром Лайєлла, приєднуються ураження внутрішніх органів, наприклад, міокардит з порушенням ритму, нефротичний синдром*) – усі симптоми зникають чи зменшуються через 7-10 днів після одночасного застосування антигістамінних препаратів, глюкокортикостероїдів, адреноміметичних та інших лікарських засобів [12].

Сучасному рівню оцінки побічних реакцій найбільш відповідає класифікація O.L. Wade, L. Beely (1976), M.D. Rawlings, J.M. Thomson (1977) у модифікації R.J. Royer (1997), прийнята ВООЗ, яка використовується у роботі регіональних центрів з вивчення побічних реакцій лікарських засобів різних країн, включаючи Україну [4]. **Тип А** (залежить від дози)

- **Тип В** (не залежить від дози)
- **Тип С** (результат тривалого застосування, синдром відміни)
- **Тип D** (відстрочені реакції: тератогенність, мутагенність, канцерогенність)

На сьогодні саме ця класифікація є найбільш зручною, адже об'єднує багато різних за своєю природою груп побічних реакцій, ускладнень фармакотерапії, цілий блок проблем лікарської токсикології, «лікарську хворобу» та інше. Вона є оптимальною для аналізу ситуацій, пов'язаних з різними

характеристиками та проявами побічних реакцій лікарських засобів, особливо у країнах, де система контролю за безпекою лікарських засобів створена відносно нещодавно, зокрема, в Україні.

Побічні реакції, залежні від дози (тип А)

Обумовлені фармакологічними властивостями або токсичністю самого лікарського засоби чи його метаболітів. Такий тип побічних реакцій є прогнозованим на підставі знань про фармакологічні властивості лікарського засобу; виникають часто, для них характерна невисока летальність. Доля побічних реакцій типу А становить близько 75% усіх побічних реакцій.

Цей тип побічних реакцій може виникнути при застосуванні лікарських засобів у звичайних рекомендованих дозах та мати такі прояви:

- **надлишковий терапевтичний ефект** (наприклад, лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами може спричинити розвиток гіпоглікемії);
- **фармакологічні побічні реакції**, які залежать від фармакологічних властивостей лікарських засобів (наприклад, блокатори β -адренорецепторів, навіть селективні, можуть одночасно з гіпотензивним ефектом викликати бронхоспазм; блокатори М-холінорецепторів, усуваючи спазм гладких м'язів при печінкових або кишкових кольках, можуть підвищувати внутрішньоочний тиск);
- **токсичні побічні реакції** характерні для лікарських засобів з малою широтою терапевтичної дії (наприклад, серцевих глікозидів, цитостатики, антибіотиків аміноглікозидового ряду);
- **вторинні побічні реакції** обумовлені наслідками дії

лікарських засобів (наприклад, антибіотики можуть пригнічувати нормальну мікрофлору кишечника; глюкокортикостероїди можуть зумовити розвиток вторинної інфекції, нестероїдним протизапальним лікарським засобам властива ульцерогенна дія).

Побічні реакції, незалежні від дози (тип В)

Найчастіше – реакції імуноалергічного генезу (наприклад анафілактичний шок, синдром Стивенса - Джонсона), а також обумовлені деякими генетично детермінованими вадами. Такі побічні реакції виникають рідко, не пов'язані з дозою лікарських засобів, часто серйозні, їх важко передбачати (непередбачені, несподівані), для них характерна висока летальність; становлять близько 25% всіх зареєстрованих побічних реакцій. Цей тип побічних реакцій виникає при будь-яких шляхах введення лікарських засобів. При наявності підвищеної чутливості організму тип В побічних реакцій виникає навіть при застосуванні лікарського засоби в дуже низькій дозі.

Побічні реакції типу В *імуноалергічного генезу* можуть проявлятися кропив'янкою, ангіоневротичним набряком (набряк Квінке), анафілактичним шоком, синдромом Стивенса — Джонсона.

Генетично детерміновані побічні реакції типу В, можуть бути наслідком дефіциту певних ферментів чи метаболічних порушень в організмі людини. Наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази призводить до того, що при застосуванні таких препаратів, як сульфаніламід, ацетилсаліцилова кислота, у пацієнта може статися гемоліз еритроцитів. При дефіциті метгемоглобінредуктази на тлі застосування таких препаратів, як прокаїн, сульфаніламід,

примахін, може розвинутися метгемоглобінемія.

Побічні реакції, які є наслідком тривалої терапії (тип С)

Виникають, як правило, після тривалої терапії (можуть бути наслідком тривалого лікування великими дозами лікарських засобів, а також результатом одного із цих факторів); часто розцінюються як серйозні й по своїй природі, зазвичай, необоротні на момент їхнього виявлення. Вони важкі для вивчення й виявлення, оскільки не завжди чітко можна визначити часовий інтервал між початком лікування і розвитком побічної реакції (синдром відміни, лікарська залежність, кумулятивні реакції й реакції пригнічення синтезу ендогенних гормонів, толерантність). Побічні реакції типу С є результатом ослаблення або припинення дії адаптивних механізмів організму, з'являються в умовах тривалого впливу лікарських засобів.

Побічні реакції типу С проявляються у вигляді:

- **толерантності** (нітрати, центральні агоністи α -адренорецепторів);
- **синдрому відміну** (глюкокортикостероїди, блокатори β -адренорецепторів);
- **лікарської залежності** (деякі психотропні лікарські засоби, наркотичні анальгетики);
- **кумулятивного ефекту** (серцеві глікозиди, інгібітори MAO);
- **ефекту пригнічення утворення ендогенних гормонів** (глюкокортикостероїди).

Відстрочені побічні реакції (тип D)

Включають канцерогенні, мутагенні, тератогенні реакції, порушення репродуктивної системи та інші прояви, які можуть виникати через місяці або роки після лікування [1, 4,13].

Найчастіше джерелом інформації про побічні реакції є спонтанні повідомлення лікарів, провізорів і інших медичних працівників, що надходять у відповідні національні (в Україні – до відділу фармаконагляду Управління післяреєстраційного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України) або міжнародні організації (Центр міжнародного моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ, м. Уппсала, Швеція). Метод спонтанних повідомлень є основним у роботі національних служб контролю у всіх країнах світу. Оцінка результатів аналізу отриманої інформації повинна дати відповідь щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засоби і виникненням побічних реакцій.

Розділ 3

Підходи до встановлення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням підозрюваного лікарського засобу і побічними реакціями.

Встановити причинно-наслідковий зв'язок між підозрювальним лікарським засобом та побічною реакцією можна різними способами. Одним з них є якісний метод, запропонований Центром моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ (м. Уппсала, Швеція), згідно якого причинно-наслідковий зв'язок може бути класифікований як:

- певний (достовірний);
- імовірний;
- можливий;
- сумнівний;
- умовний;
- не підлягає класифікації (табл. 1).

Існують певні критерії, які дозволяють встановити причинно-наслідковий зв'язок між підозрюваним лікарським засобом та побічною реакцією, які перелічені нижче.

- Якщо між застосуванням лікарських засобів і виникненням побічних реакцій існує певна послідовність у часі, то це вказує на існуючий між ними взаємозв'язок.
- Прояви побічних реакцій іноді залежать від дози лікарського засобу. Якщо зниження дози лікарського засобу призводить до зникнення побічної реакції, то така побічна реакція є дозозалежною, що також свідчить про наявність їхнього взаємозв'язку.
- Про зв'язок між побічною реакцією та застосуванням лікарського засобу може свідчити зникнення побічної

реакції або зменшення її проявів при відміні лікарського засобу а також виникнення аналогічної або більш вираженої побічної реакції при повторному застосуванні лікарського засоби.

- Підтвердженням взаємозв'язку між побічною реакцією й застосуванням лікарського засоби можуть бути дані спостережень інших лікарів про подібні побічні реакції при застосуванні цього ж препарату.
- Окремі групи лікарських засобів можуть викликати так звані фармакологічні специфічні побічні реакції, які обумовлені механізмом їхньої дії, що також свідчить про наявність взаємозв'язку.
- При лікуванні основних захворювань у пацієнтів груп ризику (діти, особи літнього й старечого віку, пацієнти із супутньої патологією, вагітні, жінки, які годують грудьми) застосування лікарських засобів може викликати розвиток характерних побічних реакцій [4].

Таблиця 1

Критерії визначення причинно-наслідкового зв'язку між клінічними проявами побічної реакції та клініко-фармакологічною характеристикою лікарського засобу

Ступінь вірогідності	Критерій
Певний (достовірний)	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємозалежні в часі) - не можуть бути пояснені наявністю існуючих

	захворювань і впливом інших факторів і хімічних сполук <ul style="list-style-type: none"> - регресують після відміни лікарського засобу - виникають знову при повторному застосуванні лікарського засобу
Імовірний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: <ul style="list-style-type: none"> - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємозалежні в часі) - навряд чи можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів і хімічних сполук - регресують після відміни лікарського засобу - реакція на повторне застосування лікарського засобу невідома і вона не є критично необхідною для визначення зв'язку
Можливий	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: <ul style="list-style-type: none"> - виникають у період застосування лікарського засобу (взаємозалежні в часі) - можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів і хімічних сполук - реакція після відміни лікарського засобу неясна
Сумнівний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників: <ul style="list-style-type: none"> - чітко не пов'язані із прийомом лікарського засобу - можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів і хімічних сполук

Умовний	Клінічні прояви побічної реакції, які включають порушення лабораторних показників, важко піддаються оцінці. Необхідні додаткові дані для оцінки зв'язки або отримана інформація в цей час аналізується
Не підлягає класифікації	Повідомлення про підозрювану побічну реакцію не можна оцінити внаслідок недостатності інформації або ж її суперечливості, причому інформація не може бути доповнена або верифікована

Розділ 4

Оцінка несприятливих наслідків застосування серцево-судинних лікарських засобів

В Україні можна виділити захворювання, при яких реєструється значна кількість побічних реакцій, серед яких – кардіоревматичні та кардіоваскулярні захворювання (рис. 1).

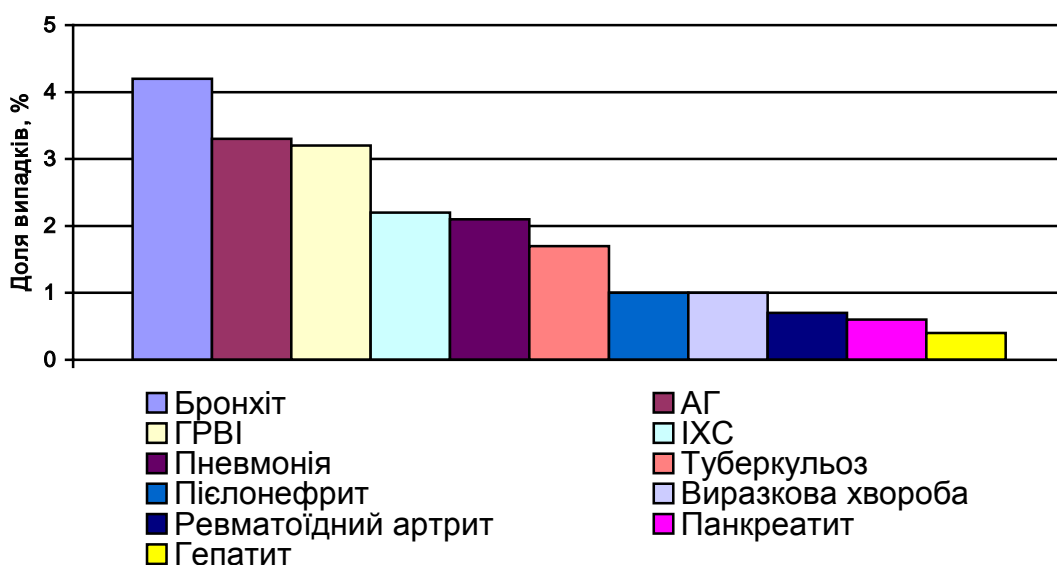


Рисунок 1. Частота випадків побічних реакцій лікарських засобів в Україні при деяких захворюваннях.

Відомо, що лікарські засоби, які впливають на серцево-судинну систему є причиною ускладнень у 2-8% хворих.

Станом на 01.03.2007р серед загальної кількості випадків про побічні реакції, інформація про які надійшла до Державного фармакологічного центру МОЗ України, повідомлення про побічні реакції основних кардіоваскулярних лікарських засобів склали 18% (рис. 2.).

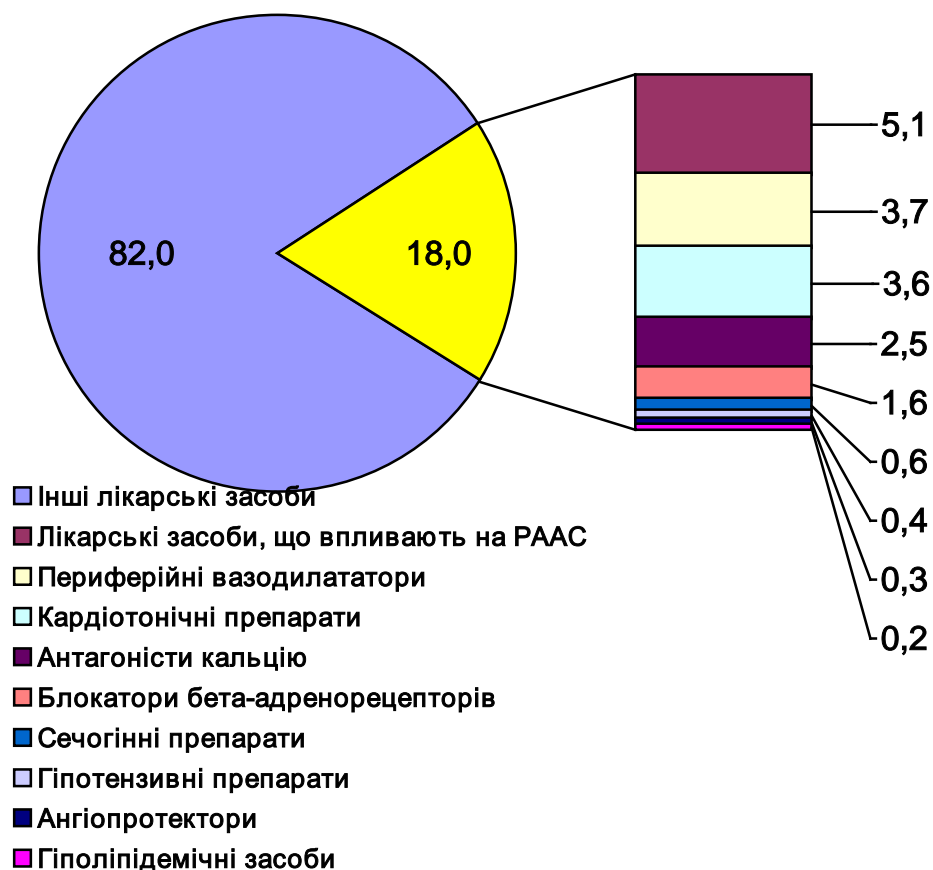


Рисунок 2. Основні групи лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, при медичному застосуванні яких найбільш часто реєстрували в Україні побічні реакції у 1996-2007 рр.

Наявність значного арсеналу лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, з різними клініко-фармакологічними параметрами потребує від лікаря глибоких і різнобічних знань клінічної фармакології. Останнє є підґрунтям здійснення ефективної та безпечної індивідуальної фармакотерапії.

Тому, здійснюючи вибір того чи іншого препарату, лікар повинен проаналізувати як мога більше факторів, які можуть

вплинути на успіх лікування, в першу чергу – його клініко-фармакологічні параметри. Такий підхід дозволить мінімізувати ймовірність розвитку несприятливих побічних реакцій та витрат пов'язаних з купіруванням побічних реакцій та усуненням їх наслідків.

Подібний підхід у повній мірі стосується однієї з найбільш значних груп лікарських засобів по номенклатурі, за різноманітністю механізмів дії та за частотою застосування – сучасних серцево-судинних засобів.

В Україні станом на 01.01.2008 р. дозволено для медичного застосування понад 700 найменувань представників зазначених вище лікарських засобів. Серед них близько 50 найменувань препаратів — блокаторів α -адренорецепторів (70,2% з них є лікарські засоби активною діючою речовиною яких є доксазозин); близько 170 найменувань блокаторів β -адренорецепторів (22,4% з них є лікарські засоби, активною діючою речовиною яких є атенолол, 17,7% — метопролол, 15,9% — бісопролол). У цьому переліку більше 120 препаратів антагоністів кальцію (74,2% з них представлені дигідропіридиноними похідними, 15% — фенілалкіламінами, 10,8% – бензодіазепінами), понад 70 найменувань антиангінальних лікарських засобів, що належать до групи нітратів (27,0% з них є препаратами нітрогліцерину, 21,6% — ізосорбїду мононітрату). Також налічується близько 100 діуретичних лікарських засобів тіазидові діуретики становлять 82,1% всієї номенклатури представників цих препаратів, петльові діуретики – 10,6%, антагоністи альдостерону – 4,2%, інгібітори карбоангідрази – 1,05%).

Виробникам лікарських засобів вдалося досягти високого рівня безпеки нових препаратів при тривалому застосуванні

щодо запобігання розвитку онкологічних захворювань, цукрового діабету, судинних уражень головного мозку та ін. Генно-інженерні технології створюють перспективу розробки нових поколінь лікарських засобів, які повинні вирішувати проблему невиліковних на сьогодні захворювань, наприклад кардіоміопатії.

Такі успіхи фундаментальних наук (фізіології, біохімії, фіз.-хімії та ін.) зумовили розвиток клінічної фармакології, фармакоепідеміології, доказової медицини, фармакогенетики. Цьому сприяє те, що сучасні підходи до проведення рандомізованих клінічних досліджень та аналіз широкого застосування медикаментів після їх реєстрації передбачають оцінку фармакоекономічної прийнятності нових лікарських засобів і технологій.

В останні роки для лікування кардіоваскулярних захворювань (хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця) застосовують препарати, ефективних з позицій доказової медицини (інгібітори ангіотензин перетворюючого фактору (ІАПФ), β -адреноблокатори, антагоністи кальцію (особливо тривалої дії), гіполіпідемічні препарати (стати́ни), антиагрегантні препарати). Для багатьох груп зазначених лікарських засобів, що використовуються в клінічній практиці, підтверджений високий рівень доказовості, завдяки достовірності даних, отриманих в ході мультицентрованих рандомізованих клінічних досліджень.

Разом з тим, якими б не були успіхи в галузі передових медичних технологій фармакотерапії серцево-судинних захворювань, сучасний ефективний контроль за безпекою ліків

є найважливішим напрямком в охороні здоров'я та в кардіології, зокрема. Досить сказати, що, за даними ВООЗ, смертельні наслідки в авіакатастрофах становлять 1: 3 млн. пасажирів, а при проведенні фармакотерапії - 1: 300 пролікованих хворих. Частина з них (4-17%), на думку експертів ВООЗ, пов'язана з медичними помилками [10].

З року в рік зростає кількість повідомлень про випадки побічних реакцій лікарських засобів, які надходять до Управління післяреєстраційного нагляду ДФЦ МОЗ України, навіть в умовах їх правильного медичного застосування (рис. 3).

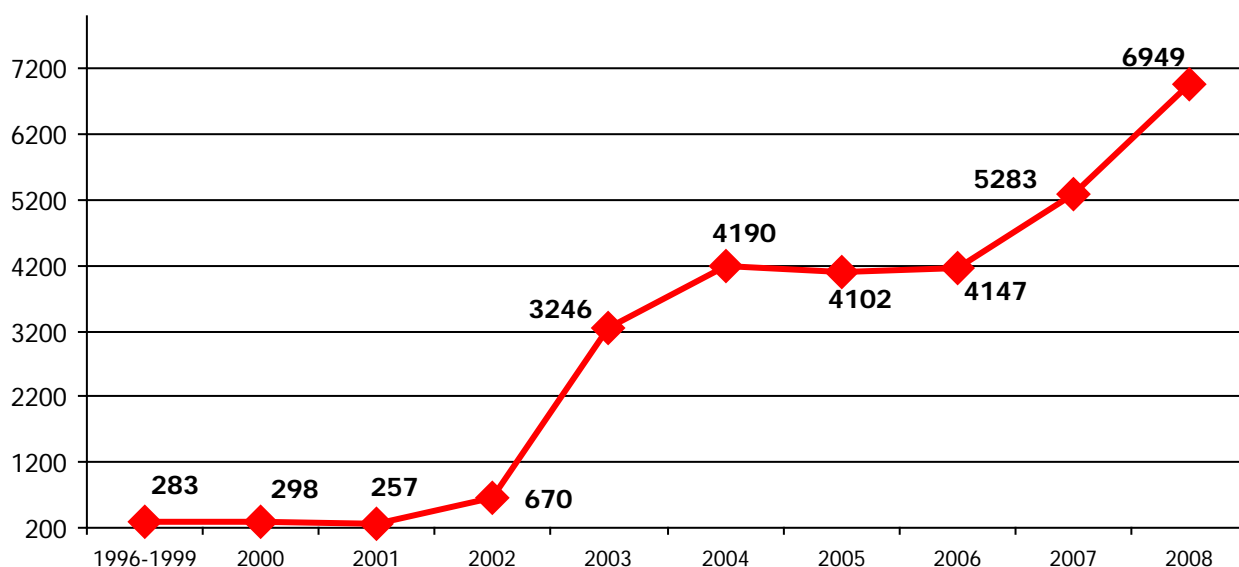


Рисунок 3. Динаміка надходження повідомлень про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів в Україні (1996 – 2007 рр.)

Серед ТОП-20 препаратів по частоті реєстрації побічних реакцій лікарських засобів в Україні, препарати, які впливають на серцево-судинну систему, різних фармакологічних груп складають 25% (рис. 4).

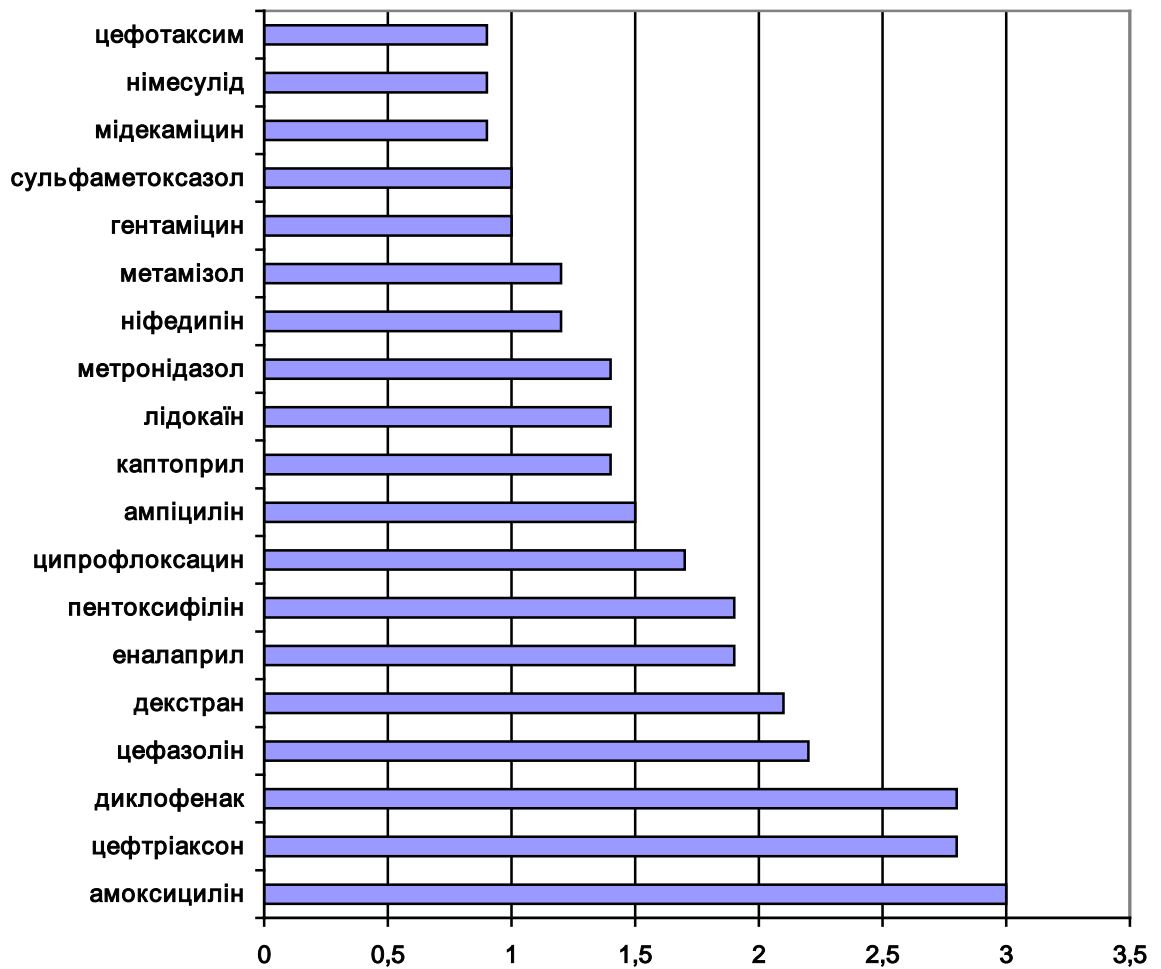


Рисунок 4. Лікарські засоби – топ-20 по частоті проявів побічних реакцій

Значна кількість повідомлень про побічні реакції надходить на такі препарати, як еналаприл, пентоксифілін, каптоприл, лідокаїн, ніфедипін (рис. 5).

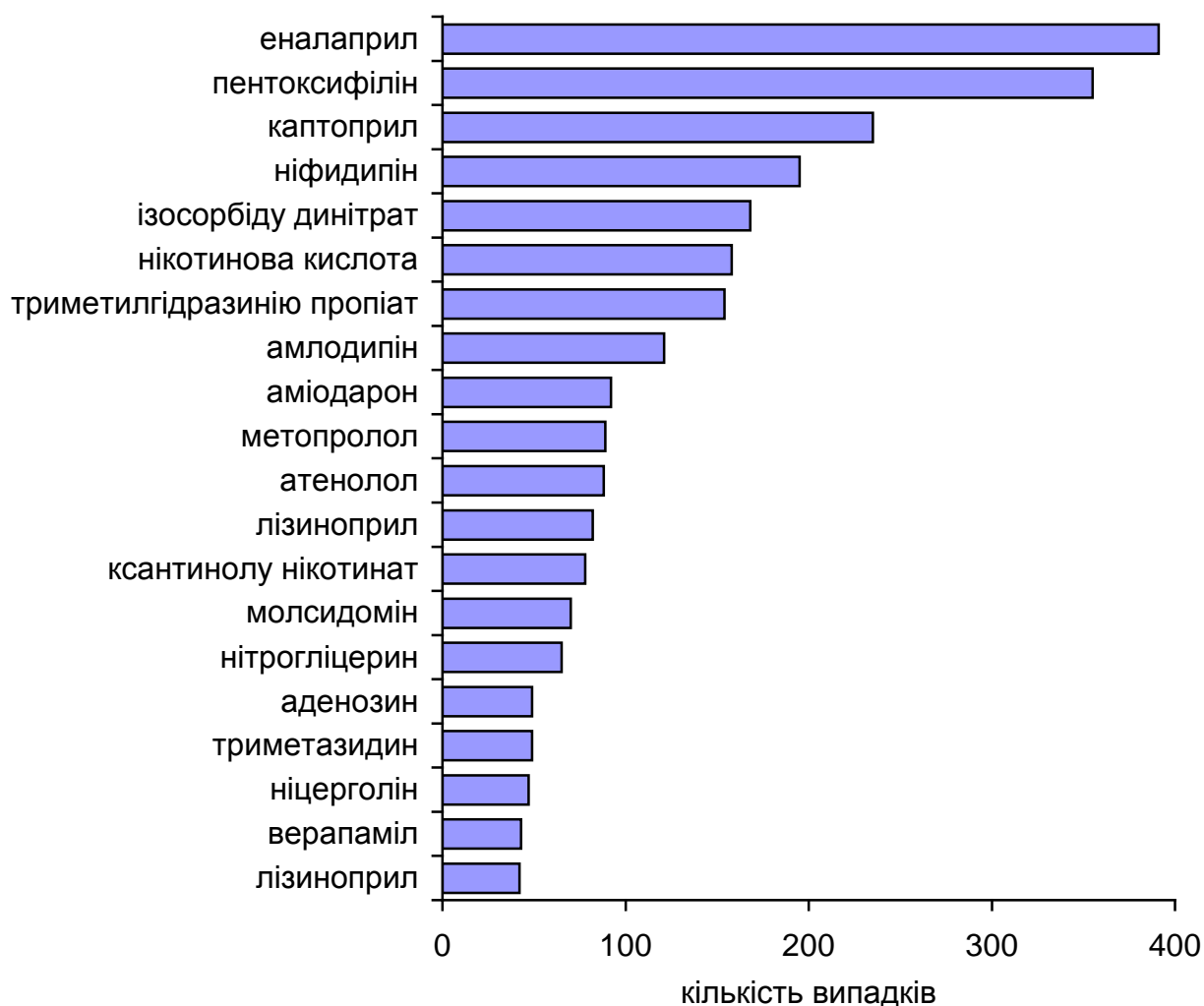


Рисунок 5. Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Частота реєстрації побічних реакцій в Україні (1996-2006)

За кількістю системних порушень з боку органів кровообігу при медичному застосуванні в Україні кардіоваскулярні розлади сумарно спостерігалися у 10,3% випадків, домінували різні алергічні реакції та побічні реакції з боку ШКТ (табл. 2).

Таблиця 2

Системні прояви побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів в Україні (1996-2006)

Системні прояви побічних реакцій	%

Алергічні реакції	59,7
Порушення функції органів ШКТ, у тому числі печінки та жовчовидільних шляхів	12,6
Побічні реакції органів серцево-судинної системи, у тому числі порушення ритму серця	9,2
Порушення з боку ЦНС і периферичної нервової системи	7,7
Лихоманка, гіпертермічна реакція, у тому числі порушення з боку органів зору, слуху та вестибулярного апарату	4,0
Порушення з боку органів дихання	3,4
Судинні (екстракардіальні) порушення	1,2
Порушення з боку лейкоцитарної формули	0,9
Порушення з боку сечовивідної системи	0,3
Порушення з боку опорно-рухового апарата	0,2
Порушення з боку ендокринної системи	0,1
Порушення з боку тромбоцитів і системи згортання крові	0,1
Феномен «вислзання ефекту»	0,1
Фармакотоксичні ускладнення	0,5

Слід звернути увагу на те, що особливості показників здоров'я населення, яке проживає у певних регіонах України, в значній мірі впливають на споживання (призначення) тих чи інших лікарських засобів. Серед ТОП-5 фармакологічних груп лікарських засобів, при призначенні яких виникали побічні реакції, практично в кожному регіоні зустрічалися медикаменти, які належать до кардіоваскулярних і ревматологічних препаратів. В основному це кардіологічні препарати (C01), периферичні вазодилататори (C04), блокатори β -адренорецепторів (C07), ІАПФ (C09). Слід підкреслити, що в 1996-2006 рр. в цей же перелік входили і антагоністи кальцію, і деякі метаболічні препарати (нікотинова кислота, мілдронат та ін).

Як уже зазначалося, найбільше число випадків ПР при медичному застосуванні тих чи інших лікарських засобів зустрічається серед препаратів, призначення яких відбувається найбільш широко у зв'язку з поширеними фармакотерапевтичними технологіями або в силу економічних причин – матеріальних можливостей пацієнтів, суспільства та інше [10].

Такі тенденції спостерігаються в усьому світі, підтвердженням цьому є представлені порівняльні дані (табл. 3) кількості реєстрації побічних реакцій, які не пов'язані з якістю препаратів, при застосуванні ряду широко використовуваних серцево-судинних лікарських засобів в Україні та в світі (дані ВООЗ, 2006г.).

Таблиця 3

Частота розвитку побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів,

що впливають на серцево-судинну систему

Лікарський засіб	Частота побічних реакцій, %	
	Україна	ВООЗ
Еналаприл	52,5	57,1
Каптоприл	47,0	42,9
Ніфедипін	63,5	35,6
Пропранолол	37,5	41,2
Атенолол	62,5	58,8
Верапаміл	10,4	21,8
Амлодипін	19,5	20,4

Класифікація серцево-судинних лікарських засобів на класи, згідно рекомендацій ВООЗ, щодо застосування у клінічній практиці та оцінка їх безпеки

ВООЗ поділяє весь сучасний «арсенал» серцево-судинних лікарських засобів на основні і неосновні класи, які рекомендуються для застосування в клінічній практиці при проведенні фармакотерапії різних серцево-судинних захворювань.

Наприклад, у відповідності з рекомендаціями ВООЗ, такі лікарські засоби належать до числа основних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії (АГ):

- тiazидні діуретики;
- β -адреноблокатори;
- ІАПФ;
- блокатори рецепторів ангіотензину II;
- блокатори повільних кальцієвих каналів;
- α -адреноблокатори [2].

Не рекомендовані в якості основних препаратів для лікування АГ такі препарати: резерпін, клонідин, комбіновані препарати, що містять гідралазин, папаверину гідрохлорид та ін..

Для лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) використовують п'ять основних класів ЛЗ:

- ІАПФ;
- β -адреноблокатори;
- діуретики;
- серцеві глікозиди;
- антагоністи альдостерону.

Не рекомендовані, але мають велику популярність у практикуючих лікарів, та до них прихильні хворі фармакологічна група лікарських засобів – нітрати [10].

За даними фармаконагляду України серцево-судинні препарати, при медичному застосуванні яких найчастіше виникають побічні реакції, займають значну частину фармацевтичного ринку України (табл. 4).

Таблиця 4

Частина фармацевтичного ринку в Україні, яку займають деякі групи кардіоваскулярних лікарських засобів (2007)

Лікарські засоби	Представники фармакологічних груп, n
Антагоністи кальцію	120 (амлодипін — 40%)
Блокатори β -адренорецепторів	169 (атенолол — 22,4%)
Інгібітори АПФ	193 (еналаприл — 42,4%)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	27 (лозартан — 85,1%)

У Росії, наприклад, частота призначень кардіологічним хворим ІАПФ сягає 45-65%, β - адреноблокаторів - 14-18%, дигоксину - 13-38%, ніфедипіну - більше, ніж 20%, спіронолактону - 4-15%, нітратів - 50% [2].

Аналогічна картина характерна і для України, де в основному застосовуються старі та неоригінальні препарати, що, на думку авторів, суттєво відрізняється від європейських підходів до лікування цієї патології. Щодо безпеки застосування кардіотропних лікарських засобів, то, за даними Управління післяреєстраційного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України, при призначенні деяких з них, наприклад каптоприлу, побічні реакції реєструвалися по відношенню до інших ІАПФ в 47,0% випадків (за даними ВООЗ – 42,9%); серед антагоністів

кальцію – ніфедипіну (63,55%) (за даними ВООЗ – 35,6%), серед бета-адреноблокаторів – атенололу (62,5%) (за даними ВООЗ – 58,2%).

Перелік ТОП-лідерів 2007р. в Україні за частотою реєстрації випадків побічних реакцій зазнав деяких змін за рахунок появи серед них таких давно відомих лікарських засобів щодо здатності викликати побічні реакції, як нікотинової кислоти, амлодипіну, лізінопрілу, пентоксифіліну.

Серед побічних реакцій лікарських засобів, які клінічно проявлялися змінами з боку серцево-судинної системи, слід особливо виділити їх негативний вплив на міокард, який призводить до зміни інтервалу QT і варіабельності ритму серця.

Серед системних проявів побічних реакцій у різних груп серцево-судинних препаратів домінували різні порушення (табл. 5).

Таблиця 5

Системні прояви побічних реакцій деяких лікарських засобів, що впливають на серцево - судинну систему (%) (1996-2006)

Системні прояви побічних реакцій (n=1009)	Амлодипін	Атенолол	Каптоприл	Дигоксин	Еналаприл	Лозартан	Ніфедипін	Верапаміл
Алергічні реакції	12,5	7,9	13,9	12,5	13,8	18,8	10,3	9,1
Феномен «вислизання ефекту»		2,0	0,4					
Зміни шкіри і її придатків	8,9	5,9	20,6		17,7	12,5	15,6	33,3
Лихоманка, гіпертермічний синдром			0,4				1,0	

Порушення електролітного балансу			0,4					
Порушення функції ендокринної системи			0,4					
Порушення опорно-рухової системи	1,8							
Порушення функції органів дихання		5,9	44,4		54,1	25,0	0,5	3,0
Зміни ритму серця		2,0						
Порушення функції сечовивідної системи		2,0					0,5	
Порушення функції ЦНС	4,5	13,7	4,5	12,5	3,6	12,5	2,4	
Порушення функції органів ШКТ	7,1	7,8	4,9	37,5	2,7	6,3	3,4	27,3
Загальні порушення з боку серцево-судинної системи	51,8	49,0	9,5	18,8	6,9	25,0	55,6	27,3
Судинні (екстракардіальні) порушення	13,4	3,9	0,4		1,2		10,7	
Фармакотоксичні ускладнення				18,8				
Усього побічних реакцій	11,1	5,1	24,1	1,6	33,0	1,6	20,3	3,3

Побічні реакції, які виникають при застосуванні серцево-судинних лікарських засобів, можна поділити на кардіальні і екстракардіальні.

Кардіальні побічні реакції, зазвичай, проявляються тахікардією або брадикардією, порушеннями ритму і провідності, зниженням або підвищенням АТ, порушенням скорочення серцевого м'яза. Ризик їх виникнення може підвищуватися при комбінованому застосуванні кардіотропних препаратів з іншими лікарськими засобами.

Так, тіазидні діуретики і резерпін сприяють розвитку інтоксикації серцевими глікозидами. Симпатоміметикам навіть у невеликих дозах властива аритмогенна дія, якщо їх призначають у поєднанні з деякими місцевими анестетиками.

Екстракардіальні побічні реакції проявляються змінами збоку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), центральної нервової системи (ЦНС), системи крові, сечовидільної системи та інших органів та систем.

Для різних фармакологічних груп серцево-судинних лікарських засобів характерна своя специфіка проявів.

При лікуванні *серцевими глікозидами* побічні реакції є проявами інтоксикації у 26-29% хворих при застосуванні строфантину, дигоксину. В Україні 100% повідомлень про побічні реакції, які надійшли до Управління післяреєстраційного нагляду, що виникли на тлі застосування серцевих глікозидів були наслідками їх передозування.

При застосуванні серцевих глікозидів можуть виникати порушення функції ШКТ. З'являється втрата апетиту аж до розвитку анорексії, нудота, блювання, діарея, болі в животі, гастралгія. При призначенні серцевих глікозидів дітям блювання виникає у 93% хворих. Глікозиди викликають порушення сну у 81% хворих, а при тривалому застосуванні препаратів наперстянки можливий розвиток психічних розладів аж до психозів. Іноді ці препарати викликають розлади кольорового бачення, а у важких випадках – ретробульбарні паралічі, ураження зорового нерва, порушення слуху, розвиток невралгій трійчастого, сідничного, ліктьового нервів, люмбалгій [10].

Серцеві глікозиди токсично впливають на функцію нирок, тому можливий розвиток ниркової недостатності.

Найбільш часті порушення при передозуванні серцевих глікозидів розвиваються з боку серцево-судинної системи. Так, препарати наперстянки у 10% хворих викликають почуття тиснучої болі у ділянці серця.

Під впливом серцевих глікозидів порушується електролітний обмін, до якого чутливий в першу чергу міокард, причому розвиток гіпокаліємії і гіперкальціємії є основним моментом у виникненні розладів серцевого ритму. Порушення серцевого ритму проявляються у вигляді брадикардії, екстрасистоїї, тахікардії (синусової, пароксизмальної, передсердної, шлуночкової). Грізним ускладненням дигіталісної терапії є фібриляція шлуночків, що може призвести до летальних наслідків. При лікуванні серцевими глікозидами у $\frac{3}{4}$ хворих розвивається брадикардія, більш ніж у половини – атріовентрикулярна блокада. Дуже часто у дітей реєструється випадання пульсу (87%).

Алергічні ускладнення, за застосування серцевих глікозидів, розвиваються вкрай рідко і носять легкий характер.

Можливо поява відчуття свербіжжю, шкірної висипки (еритематозної, папульозної, уртикарної), крапив'янки та набряку Квінке. У осіб з підвищеною чутливістю іноді розвивається лихоманка, блідість шкіри, похолодання кінцівок.

Прогресування серцевої недостатності веде до збільшення інтоксикації глікозидами з 12 до 46%. Клінічно інтоксикація проявляється серцево-судинними (92%), диспепсичними (37%) та нервово-психічними (8,4%) порушеннями. Серед серцево-судинних розладів найчастіше спостерігається екстрасистоїя передсердь (12%) і шлуночків (73%). У 11,6% хворих виникає суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, у 15,5% -

порушення провідності. Характерним для інтоксикації глікозидами є зменшення добового діурезу.

Для **ІАПФ** характерні порушення з боку органів дихання, які найчастіше проявляються сухим, непродуктивним кашлем, і алергічні реакції. ІАПФ у досить високому відсотку випадків (більше 30%) призводять до кашлю й більше ніж у 4% викликають загострення бронхіальної астми. Необхідно відзначити, що інгібітори рецепторів ангіотензину не провокують виникнення кашлю й загострення бронхіальної астми [3,10].

Антагоністи кальцію, зазвичай викликають серцево-судинні та алергічні побічні реакції.

Ускладнення, які викликають **антиаритмічні лікарські засоби**, можуть мати важку клінічну картину та, зазвичай, є наслідком їх передозування або швидкого внутрішньовенного введення. При цьому розвиваються небезпечні для життя стани: падіння артеріального тиску аж до розвитку колапсу, втрата свідомості, пригнічення дихання, і його зупинка, порушення серцевого ритму, розвиток блокад, зупинка серця, бронхоспазм, судоми за типом епілептоформного нападу.

У 25% хворих при внутрішньовенному та пероральному застосуванні прокаїнамідуспостерігається подовження комплексу QRS, крім того, іноді він викликає блокаду пучка Гіса. Помірні дози цього препарату викликають подібний ефект лише у 10-12% пацієнтів.

При прийомі антиаритмічних лікарських засобів виявляються порушення нервово-психічної функції. З'являється головний біль, запаморочення, психомоторное збудження, безсоння, галюцинації, депресивний стан,

затмарення свідомості, марення. Одночасно можуть розвиватися порушення зору і слуху аж до повної їх втрати.

Алергічні ураження характеризуються появою відчуття свербежу, шкірним висипом, підвищенням температури, розвитком ангіоневротичного набряку або кропив'янки, можливий розвиток системному червоного вовчаку. При тривалому або повторному застосуванні препаратів описано розвиток пурпури від прийому хінідіну.

Ускладнення, що розвиваються, у відповідь на введення *коронаролітиків*, переважно обумовлені їх властивістю викликати вазодилатацію. Частіше за все вони проявляються головним болем, іноді досить інтенсивного характеру. При першому застосуванні нітратів головний біль з'являється у більшості хворих, при регулярному прийомі вона, зазвичай, значно зменшується за інтенсивністю, а іноді зовсім зникає. Однак, у деяких хворих, при регулярному застосуванні нітратів інтенсивність головного болю не зменшується. У такому разі від застосування нітратів потрібно відмовитися.

Вираженість головного болю у принципі не залежить від того, який препарат з групи нітратів було призначено. Однак, все ж таки, існує деяка залежність головного болю від призначення того чи іншого лікарського засобу з групи нітратів. Так в одному із досліджень було показано, що вираженість головного болю при застосуванні препарату ізосорбїду динітрату середньої тривалості дії, що призначався 3 рази на день, була суттєво інтенсивнішою, ніж при призначення ізосорбїду мононітрату пролонгованої дії, що призначався 1 раз на день [9].

При надмірному розширенні судин нітрати можуть викликати головокружіння, слабкість. У рідких випадках

виникає нудота. При значному зниженні АТ може виникнути колаптоїдний стан, що, зазвичай, виникає у відповідь на застосування нітратів у хворих, які раніше їх не використовували чи у разі тривалої перерви у прийомі нітратів.

Також застосування нітратів може супроводжуватися зменшенням їх ефективності, тобто явищем звикання (толерантності). Зазвичай, у разі виникнення звикання до нітратів, його відміна на короткий період часу (декілька днів) сприяє відновленню до нього чутливості організму. На цій закономірності заснований принцип попередження розвитку звикання до нітратів – метод їх переривчастого призначення [8].

Різка припинення застосування нітратів надзвичайно негативно відображується на самопочутті хворого: почащуються напади стенокардії напруження, різко зменшується переносимість фізичного навантаження. Дуже рідко різка відміна терапії нітратами може викликати і більш тяжкі ускладнення, аж до розвитку гострого інфаркту міокарда. Слід зважати на те, що синдром відміни нітратів може статися не лише на тлі повної відміни терапії, але у короткочасні періоди відсутності препарату в організмі, зокрема, при проведенні переривчастої терапії нітратами [14]. Такій синдром короткочасної відміни нітратів називається синдромом негативної післядії, чи синдромом рикошету.

Поява синдрому рикошета можлива навіть після однократного призначення деяких нітратів, в першу чергу тих, дія яких закінчується дуже швидко в наслідок того, що швидко зменшується їх концентрація у крові. У цьому разі настає

своєрідна "негативна післядія" лікарського засобу. Вона може проявлятися погіршенням самопочуття хворого, іноді – появою ішемії міокарда. Описано розвиток синдрому рикошета через 5–6 г після однократного застосування препаратів нітрогліцерину для застосування всередину.

Дуже важливо, що синдром рикошету не виникає після застосування препаратів ізосорбїду дини трату, які мають помірно чи значно пролонговану дію. Останнє пояснюється тим, що концентрація препарату при його призначенні зменшується досить повільно. Тому ці препарати можна призначати переривчасто.

Прийом коронаролітиків іноді викликає болі у ділянці серця. Застосування спазмолітичних лікарських засобів іноді викликає підвищення внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску, що може супроводжуватися розладами зору.

Крім зазначеного вище, коронаролітики можуть спричинити виникнення алергічних, рідше – токсичних побічних реакцій. Шкірні ураження проявляються відчуттям свербіжжю, висипаннями, почервоніння або блідістю шкіри, кропив'янкою, набряком слизових. Можливий розвиток задишки, нападів задухи, бронхоспазму, набряку Квінке.

Нервово-психічні порушення клінічно проявляються запамороченням, головним болем, безсонням, дратівливістю.

Ураження з боку крові характеризується розвитком метгемоглобінемії, яка виникає вкрай рідко, при призначення нітратів у дозах, які перевищують рекомендовані терапевтичні у десятки разів, та зникає при відміні препарату.

Дипіридамол, що вводиться внутрішньовенно, викликає синдром коронарного обкрадання, який супроводжується

погіршенням кровопостачання ішемізованих ділянок міокарда.

Побічні реакції, що виникли при медичному застосуванні ***β-адреноблокаторів*** поділяють на кардіальні та екстракардіальні.

Кардіальні побічні реакції можуть проявитися брадикардією, падінням артеріального тиску, розвитком атріовентрикулярних блокад, посиленням серцевої недостатності. Уповільнення серцебиття й зниження ударного об'єму призводять до посилення серцевої недостатності аж до декомпенсації серцевої діяльності. У хворих із синусовим ритмом під впливом β-адреноблокаторів може розвинути важка брадикардія та атріовентрикулярна блокада.

Екстракардіальні побічні реакції β-адреноблокаторів клінічно проявляються порушеннями:

- з боку ЦНС (запамороченням, депресією, нічними жахами, безсонням, погіршенням пам'яті, швидкою стомлюваністю);
- з боку ШКТ (нудотою, діареєю, абдомінальними болючими кризами);
- з боку системи дихання (бронхоспазмом, нападами задухи);
- з боку опорно-рухової системи (м'язовою слабкістю);
- з боку обмінних процесів (гіперглікемією, гіперліпідемією);
- з боку сечо-статевої системи (порушенням потенції).

Майже у 10% стаціонарних хворих (268 пацієнтів), що приймали β-адреноблокатори, виникали побічні реакції, у тому числі 3,8% – у вигляді набряку легенів, повної блокади або стенокардії. В інших дослідженнях з 1500 спостережуваних

хворих в 6,28% розвилися летальні ускладнення в результаті застосування препаратів і в 15% — ускладнення, пов'язані з їхнім відміним [10].

Крім абдомінальних болючих кризів, такий β -адреноблокатор, як практолол, викликає перитоніт, що вперше було виявлено в 1974 році. У 1977 були описані явища перитоніту у 16 хворих у результаті прийому практолола в дозі 200-400 мг у день. У більшості випадків хворі одержували β -адреноблокатор тривалий час (2 роки й більше). До клініки перитоніту у хворих часто виникали такі медикаментозні реакції, як ураження шкіри та кон'юнктиви очей у вигляді сухості, виразка рогівки. У більшості випадків (89%) це супроводжувалося появою шкірних висипань [10, 12].

В останні роки широке застосування у медичній практиці знайшли *діуретичні препарати*, які поряд із чітко вираженим терапевтичним ефектом викликають побічні реакції, у тому числі й небезпечні для життя хворого.

При лікуванні діуретиками розвиваються ускладнення:

- водно-електролітні;
- метаболічні;
- токсичні.

У зв'язку із збільшенням діурезу препарати цієї групи завжди сприяють посиленому виведенню з організму натрію й хлору. Гостра й хронічна гіпонатріємії найчастіше розвиваються в осіб, що перебувають на тривалому гіпонатрієвому режимі. Гостра втрата натрію найчастіше розвивається у хворих з набряками на тлі збереженої функції нирок і характеризується швидким зменшенням набряків, схудненням, тахікардією, гіпотонією, адинамією, сонливістю.

Для хронічної втрати натрію характерні астенія, м'язові посмикування, нудота й такі психічні розлади, як дезорієнтація, сомноленція. У хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю та цирозом печінки призначення діуретиків може викликати розвиток гіпонатріємії розведення. Цей вид гіпонатріємії носить в основному субклінічний характер і лише у важких випадках проявляється судомою, м'язовими посмикуваннями та втратою свідомості.

Досить небезпечним для життя ускладненням терапії діуретиками є гіперкаліємія. Хоча клінічно гіперкаліємія яскраво не виражена, однак у силу здатності до швидкого прогресування й труднощів корекції вона призводить до зупинки серця в результаті брадикардії з наступної фібриляцією шлуночків.

Метаболічні ускладнення розвиваються при терапії всіма видами діуретиків і проявляються гіперурикемією. Сприяють цьому ускладненню порушення обміну, ниркова недостатність, ожиріння в сполученні з гіпокалорійною дієтою, гіпертонічна хвороба й діабет. До метаболічних ускладнень лікування діуретиками варто віднести розвиток гіперглікемії, особливо в осіб, що страждають діабетом.

Токсичні ускладнення при терапії діуретиками характеризуються змінами з боку крові, ШКТ, шкіри, статевих органів. Характер токсичної дії багато в чому визначається видом діуретика. Так, тіазидні діуретики частіше викликають тромбоцитопенію, агранулоцитоз; салуретики – некротичний панкреатит, гепатит. Ототоксичний ефект чинить етакринова кислота, фуросемід. При тривалому прийомі спіронолактону виникають гінекомастія в чоловіків і порушення менструального циклу в жінок.

Розділ 6

Прогностичне значення змін варіабельності ритму серця під впливом серцево-судинних лікарських засобів

Серед побічних реакцій лікарських засобів, які пов'язані із порушеннями з боку серцево-судинної системи, слід особливо зазначити ті, які негативно впливають на міокард, що призводить до зміни інтервалу QT і варіабельності ритму серця.

При нормальному стані серцево-судинної системи проміжок часу між двома послідовними серцевими скороченнями міняється від скорочення до скорочення. Цю мінливість прийнято називати варіабельністю ритму серця (ВРС). ВРС оцінюється на підставі розрахунків результатів п'ятихвилинного запису ЕКГ або добового моніторування ЕКГ. Зміна ритму серця – універсальна оперативна реакція цілісного організму у відповідь на будь-який вплив зовнішнього середовища. В основі її лежить забезпечення балансу між симпатичною й парасимпатичною нервовою системою. Саме на цьому ґрунтуються численні методи аналізу варіабельності ритму серця. Серцевий ритм є індикатором відхилень, що виникають у регулюючих системах, що передують гемодинамічним, метаболічним порушенням. Тому зміна серцевого ритму є найбільш ранньою прогностичною ознакою багатьох захворювань серцево-судинних, нервових, дихальної ендокринної систем і т.д.

Зменшення ВРС (так званий твердий серцевий ритм) супроводжується підвищеним ризиком раптової коронарної смерті у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Показано, що

зменшення ВРС – незалежний предиктор смерті при хронічній серцевій недостатності. Подібні результати описані у хворих із нейропатією Дрифтера, бронхолегеневими захворюваннями й т.д.

У цей час показано, що різні ЛЗ по-різному впливають на ВРС: одні збільшують, інші – зменшують. Збільшення ВРС, особливо у хворих з ІХС, варто розглядати як сприятливий побічний ефект лікарської терапії, що знижує ризик раптової коронарної смерті. Тим часом зменшення ВРС є небажаною реакцією навіть в осіб, що не мають в анамнезі ІХС, тому що при цьому підвищується ризик раптової коронарної смерті.

β -адреноміметики зменшують ВРС за рахунок модуляції впливів симпатичної нервової системи. Показано зниження ВРС при застосуванні сальбутамолу.

β -адреноблокатори нормалізують вегетативну регуляцію ритму серця. Застосування β -адреноблокаторів у хворих ІХС призводить до значного збільшення ВРС за рахунок посилення впливу парасимпатичною нервової системи, попереджає збільшення симпатичних впливів у ранні ранкові годинники. Дія ліпофільних (метопролол) β -адреноблокаторів на ВРС більш виражено, ніж гідрофільних (атенолол).

Інгібітори АПФ покращують параметри ВРС, а отже, і прогноз стосовно ризику раптової смерті й загрозливих життю аритмій у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи. Так, застосуванню еналаприлу властиве підвищення парасимпатичного й зменшення симпатичного тону вегетативної нервової системи.

Таким чином, виходячи з зазначених вище даних, представляється доцільним застосування лікарських засобів, що збільшують ВРС, для поліпшення прогнозу плину серцево-

судинних захворювань із метою корекції вегетативної регуляції серцевого ритму. У першу чергу це стосується β -адреноблокаторів і ІАПФ [10].

Розділ 7

Основні прояви побічних реакцій деяких серцево-судинних лікарських засобів, заходи щодо запобігання їх виникнення, купірування та лікування.

7.1. Серцеві глікозиди

Препарати:

корглікон, дигоксин, дигітоксин, строфантин

Основні прояви побічних реакцій:

- порушення ритму серця (шлуночкові екстрасистоли, пароксизмальний та не пароксизмальний вузловий ритм, передсердно-шлуночкова дисоціація, пароксизмальна передсердна тахікардія з блокадою, фібриляція шлуночків);
- алергічні реакції (шкірний висип, кропив'янка);
- збудження центрів довгастого мозку (втрата апетиту, нудота, блювання);
- біль у ділянці шлунка, діарея, можливе порушення електролітного балансу;
- порушення кольорового бачення, сплутаність свідомості, депресія.

Профілактика

- не використовувати препарати при токсичних ефектах, виявлених раніше, при фібриляції шлуночків;
- з обережністю використовувати при неповній AV-блокаді, особливо у хворих з синдромом Адамса-Стокса, підвищеному тонусі каротидного синусу, гострому гломерулонефриті, який супроводжується серцевою

недостатністю, при гіперкальціемії, гіперкаліемії, гіпокальціемії, гіпокаліемії, гіпомагніемії, ідеопатичному гіпертрофічному субаортальному стенозі, ІХС, інфаркті міокарда, гострому міокардиті, включаючи ревматичний кардит чи вірусний міокардит, мікседемі, тяжких захворюваннях легень, шлуночкових екстрасистолах, шлуночкової тахікардії, синдромі слабкості синусового вузла, синдромі WPW, в ослаблених хворих, при порушенні функції нирок (для дигоксину), гіперчутливості до препарату, при вагітності (минають плацентарний бар'єр); у дітей (ефект у дітей коливається, необхідна ретельна корекція дози); у людей похилого та старечого віку;

- обережно застосовувати з іншими лікарськими засобами (діуретиками, які викликають дефіцит калію та інші препарати, які сприяють виникненню гіпокаліемії; антиаритмічними, симпатоміметичними, протидіарейними і адсорбуючими лікарськими засобами, антагоністами кальцію, холестираміном, холестиролом, хінідином, спіронолактоном і сукральфатом);

- при призначенні дигоксину необхідно враховувати наслідки взаємодії з іншими лікарськими засобами, уникати його одночасного призначення з іншими препаратами (дивись розділ 7, 8);

- обережно застосовувати при тяжких захворюваннях легень, порушенні провідності, шлуночкових аритміях, ІХС, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда чи міокардиті;

- перед припиненням застосування препаратів необхідна консультація лікаря;

- пацієнт повинен інформувати лікаря про перші ознаки передозування (нудота, блювання, втрата апетиту, надмірне

зменшення частоти серцевих скорочень (дуже повільний пульс);

- потрібно дотримуватися обережності призначення серцевих глікозидів при будь-якому необхідному хірургічному втручанні чи невідкладному лікуванні.

Лікування

- у разі, якщо симптоми побічних реакцій нетяжкі і спостерігаються майже одночасно з очікуваною максимальною лікувальною дією, то, зазвичай, необхідно лише припинити застосовувати глікозидів;

- з метою прискорення виведення застосовують активоване вугілля, холестирамін;

- якщо є гіпокаліємія і не порушена функція нирок, можна застосовувати солі калію, при гіперкаліємії чи при повній блокаді серця солі калію застосовувати не можна, якщо тільки ці стани не пов'язані переважно з надшлуночковою тахікардією;

- з метою корекції аритмій застосовують лідокаїн, прокаїнамід, пропраналол, фенітоїн), у випадках гіперкальціємії – комплексоутворюючі речовини (ЕДТА);

- при передозуванні глікозидами, яке загрожує життю, рекомендується внутрішньовенне введення імуних антитіл.

Лікування дозозалежних ускладнень

В залежності від ступеню тяжкості алергічних реакцій застосовують антигістамінні лікарські засоби, глюкокортикоїди, адреноміметики та інші групи препаратів та методи лікування.

7.2. Кардіотонічні засоби неглікозидної природи

Препарати

Амринон, мілринон

Основні побічні реакції

- аритмії (неритмічне серцебиття);
- гіпотензія (головокружіння);
- відчуття печіння у місці введення;
- біль у грудній клітці;
- гепатотоксична дія (жовтушність склер та шкіри);
- тромбоцитопенія (у 2 – 4 відсотків хворих).

Профілактика

- препарати не призначають у випадку наявності тяжкої вади клапану аорти чи клапану легеневої артерії;
- обережно застосовувати при порушенні функції печінки, при гіпертрофічній кардіоміопатії, при порушенні функції нирок, при гіперчутливості до препаратів;
- уникати негативної взаємодії з іншими препаратами;
- необхідно регулярно вимірювати АТ, визначати пульс, підраховувати кількість тромбоцитів.

Лікування

проведення загальних заходів з підтримки кровообігу.

7.3. Протиаритмічні лікарські засоби

Препарати

хінідин, новокаїнамід, етацизин, етмозин, лідокаїн, верапаміл, дилтіазем, анаприлін, атенолол, метопролол, аміодарон.

Основні побічні реакції

аміодарон:

- безсимптомна синусова брадикардія,
- нейротоксична дія,
- фотосенсебілізація,
- фіброз легень, інтерстиціальний пневмоніт/альвеоліт,
- сіро-блакитне забарвлення шкіри обличчя, шиї, рук,
- застійна серцева недостатність,

- гіпертиреоз, гіпотиреоз,
- токсична дія на очі,
- неінфекційний епідидиміт.

лідокан:

- алергічні реакції,
- порушення зору,
- дзвін у вухах, тремтіння, судоми, відчуття тривоги,
- утруднення дихання,
- зменшення частоти серцебиття, гіпотензія,
- зупинка дихання та серця

прокаїнамід:

- значна гіпотензія, особливо при внутрішньовенному застосуванні препарату,
- алергічна реакція або синдром, подібний до системного червоного вовчачка,
- несприятлива дія на ЦНС,
- гемолітична анемія з позитивною реакцією Кумбса, лейкопенія (нейтропенія), агранулоцитоз із можливим смертельним результатом, тромбоцитопенія

бета-адреноблокатори:

- гіпотензія, передсердно-шлуночкові блокади, брадикардія,
- пригнічення з боку ЦНС,
- гипоглікемія, дисліпідемія,
- алергічні реакції

антагоністи кальцію:

- брадикардія, гіпотензія, передсердно-шлуночкові блокади,
- алергічні реакції.

Профілактика:

При застосуванні **аміодарону** необхідно враховувати такі фактори:

- не використовувати при наявності передсердно-шлуночкової блокади 2 й 3 ступеню без електрокардіостимулятора, при приступах брадикардії, що призводять до непритомності, при важких порушеннях функції AV-вузла;
- обережно використовувати при застійній серцевій недостатності, порушенні функції печінки, гіпокаліємії, підвищеної чутливості до препарату, порушеннях функції щитоподібної залози;
- важливо в процесі спостереження визначати активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, ЕКГ, функції щитоподібної залози;
- обережно застосовувати при вагітності, грудному вигодовуванні, у дітей та в осіб літнього віку;
- при застосуванні препаратів даної групи необхідно враховувати взаємодію антиаритмічних препаратів з іншими лікарськими засобами;
- дотримання обережності при будь-якому необхідному хірургічному втручанні; захист шкіри від сонячного опромінення під час і протягом декількох місяців після закінчення лікування.

Лікування:

- індукція блювоти й/або промивання шлунка;
- моніторингу ритму серця й АТ;
- при брадикардії введення бета-адреноміметиків або застосування кардіостимулятора, при гіпотензії – застосування кардіотонічних й/або судиннозвужуючих засобів.

Профілактика ускладнень при застосуванні лідокаїну:

- не призначати при наявності синдрому Адамс-Стокса, важкій блокаді серця;
- обережно використовувати при застійній серцевій недостатності, порушенні функції печінки, нирок, гіповолемії, шоці, неповній блокаді серця, синусовій брадикардії, синдромі WPW, гіперчутливості до препарату;
- обов'язкове моніторування ЕКГ;
- застосування препарату, згідно інструкції.

Лікування

- припинення введення препарату;
- підтримка прохідності дихальних шляхів, киснетерапія;
- при недостатності кровообігу - введення судиннозвужуючих засобів й при необхідності рідин - внутрівеноно;
- при судомоах - введення діазепама й/або ультракороткого барбітурата (тіопентал-натрію).

Профілактика ускладнень при застосуванні новакаїнаміду:

- не використовувати при наявності повної AV-блокади, а також блокади 2 й 3 ступеню, тріпотінні-мерехтінні шлуночків;
- обережно застосовувати при AV-блокадах, важкому отруєнні наперстянкою, бронхіальній астмі, застійній серцевій недостатності, порушенні функції печінки, нирок, СЧВ в анамнезі, міастенії, шлуночкової тахікардії при оклюзії коронарної артерії;
- особливо важливим є ретельне моніторування функції міокарда, включаючи ЕКГ.

Лікування:

симптоматичне й підтримуюче (промивання шлунка, індукція блювоти, гемодіаліз, судинозвужуючі засоби, підтримка прохідності дихальних шляхів).

7.4. Інгібітори АПФ

Препарати:

каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозиноприл, лізиноприл, раміприл, квінаприл, периндоприл, квадроприл, трандолаприл.

Основні побічні реакції:

- гіпотензія,
- алергічні реакції, які проявляються шкірним висипом, відчуттям свербіжжю, підвищенням температури, болем у суглобах або без цих змін, набряком Квінке;
- біль у грудній клітці,
- гіперкаліємія,
- тромбоцитопенія, нейтропенія або агранулоцитоз, гемолітична анемія,
- панкреатит, гепатит, холестатична жовтяниця,
- тривалий сухий кашель, ураження верхніх дихальних шляхів (синусити, риніти, відчуття першіння в горлі), бронхоспазм,
- головний біль, стомлення,
- діарея, нудота,

Профілактика:

- не призначати при гіперчутливості до препаратів, аортальному стенозі, вагітності; необхідне дотримання обережності при набряку Квінке в анамнезі, спадковому та ідіопатичному набряку Квінке, гіперкаліємії, двосторонньому стенозі ниркової артерії або стенозі брунькової артерії при єдиній нирці, пересадженні нирки, порушенні функції нирок, у хворих зі значним обмеженням

натрію в дієті або тих, хто перебуває на гемодіалізі, у пацієнтів, які приймають діуретики, із захворюваннями периферичних артерій або розповсюдженим атеросклерозом, при грудному вигодовуванні,

- урахування факту підвищення ризику розвитку агранулоцитозу у хворих колагенозами на тлі застосування ІАПФ,
- систематичне вимірювання АТ,
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- при набряку Квінке, що обмежується набряклістю обличчя, слизових оболонок порожнини рота, губ і кінцівок, іншого лікування, крім відміни препарату зазвичай не потрібно (не виключається можливість використання антигістамінних засобів),
- лікування набряку Квінке, що розповсюдився на язик, голосову щілину або гортань: відміна препарату, госпіталізація пацієнта, підшкірне або в/в (рідко) введення адреналіну, в/в введення димедролу, в/в введення гідрокортизону.

Лікування передозування:

- переливання кровозамінників для корекції гіпотензії;
- гемодіаліз.

7.5. Бета-адреноблокатори

Препарати:

пропранолол, атенолол, ацебутолол, метопролол, надолол, окспренолол, піндолол, соталол, тимолол, карведілол, бісопролол.

Основні побічні реакції (вони більше виражені у неселективних препаратах):

- брадикардія із клінічними проявами (запаморочення),
- бронхоспазм,
- застійна серцева недостатність, погіршення периферичного кровообігу, аритмії, біль у грудній клітці,
- депресія, сплутаність свідомості (особливо у літніх пацієнтів), галюцинації,
- алергічні реакції,
- біль у спині або у суглобах,
- гепатотоксична дія,
- лейко- і тромбоцитопенія,
- зниження статевої функції,
- незвичайна утома або слабкість.

Профілактика:

- забороняється застосовувати препарати при явній серцевій недостатності, при кардіогенному шоці, передсердно-шлуночкової блокаді 2 й 3 ступеню, синусовій брадикардії (ЧСС менше 45 ударів за 1 хв), гіпотензії (САТ нижче 100 мм.рт.ст.),
- обережно застосовувати у випадках алергії в анамнезі, бронхіальної астми, емфіземи або неалергічному бронхіті, застійній серцевій недостатності, цукровому діабеті, гіпертиреозі, депресії в цей час або в анамнезі, міастенії, синдромі Рейно, псоріазі,
- при призначенні препаратів даної групи необхідно враховувати можливу взаємодію з іншими лікарськими засобами,
- моніторувати серцеву діяльність, вимірювати частоту пульсу, АТ, ЕКГ;

- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування ускладнень і передозування:

- промивання шлунка й призначення активованого вугілля чи інших сорбентів,
 - специфічне лікування - атропін (при важкій брадикардії при наявності гіпотензії); діазепам або лоразепам (в/в для лікування супутніх судом); добутамін, допамін, адреналін або норадреналін (для підтримки нормальної частоти та сили серцевих скорочень й лікування важкої гіпотензії); глюкагон (для лікування брадикардії й гіпотензії); трансвенозна стимуляція (при блокаді серця),
 - застосування фуросеміду або глікозидів наперстянки при набряку легенів або серцевої недостатності; сальбутамолу або теофіліну при бронхоспазмі; кальцію хлориду для поліпшення скоротливої активності міокарда й корекції гемодинаміки.

7.6. Альфа-адреноблокатори

Препарати:

празозин, доксазозин, теразозин

Основні побічні реакції:

- рефлекторна тахікардія, стенокардія, ортостатична гіпотензія, почервоніння обличчя,
- спазм або оклюзія судин головного мозку,
- непритомність, слабкість, сонливість,
- діарея, нудота, блювання, риніт;
- для празозина характерні набряки, нетримання сечі, приапізм, сухість у роті, стомлюваність, нервозність.

Профілактика:

- необхідне дотримання обережності при стенокардії, коронарній недостатності, інфаркті міокарда (у тому числі в анамнезі), гастриті, виразковій хворобі шлунка й дванадцятипалої кишки, гіперчутливості до препарату;
- регулярне вимірювання АТ;
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- підтримуюча коригуюча терапія;
- зміна положення тіла (припідняти догори обидві ноги хворого);
- введення кровозамінних рідин;
- в/в інфузія норадреналіну;
- не рекомендується вводити адреналін, тому що препарат може викликати парадоксальне зниження АТ;
- моніторування водно-сольового балансу.

7.7. Антагоністи кальцію

Препарати:

нифедипін, верапаміл, дилтіазем, флунаризин.

Основні побічні реакції:

- агранулоцитоз (безсимптомний), тромбоцитопенія;
- стенокардія, аритмії, застійна серцева недостатність або набряк легенів, периферичні набряки, тахікардія, брадикардія, надмірна гіпотензія, відчуття припливів,
- екстрапірамідні порушення, галакторея,
- головний біль, депресія, сонливість(для флунаризину),
- гіперплазія ясен,
- алергічні реакція, артрит,
- транзиторная сліпота (для нифедипіну).

Профілактика:

- забороняється застосувати препарати при важких шлуночкових аритміях в анамнезі або подовженні інтервалу QT в анамнезі, передсердно-шлуночкових блокадах серця 2 – 3 ступеню, важкій гіпотензії, синдромі слабкості синусового вузла, синдромі WPW у сполученні із тріпотінням або фібрилляцією передсердь; обережно використовувати при важкому стенозі устя аорти, вираженій брадикардії або серцевій недостатності, кардіогенному шоці, інфаркті мозку й крововиливі в мозок, порушенні функції печінки, гіпокаліємії, легкій й помірній гіпотензії, депресії в анамнезі (для флунаризину), інфаркті міокарда із застоєм у легенях, підтвердженим рентгенологічно при госпіталізації, підвищеній чутливості до призначеного препарату;
- регулярне вимірювання АТ, ЕКГ, визначення ЧСС;
- урахування факторів, о впливають на застосування препаратів; підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- при гіпотензії із клінічними проявами - внутрішньовенне введення рідин – в/в введення допаміну або добутаміну, кальцію хлориду, ізадрину, норадреналіну;
- при тахікардії, швидкому шлуночковому ритмі у хворих з антеретроградним проведенням збудження, при тріпотінні або фібриляції передсердь і з додатковими пучками проведення при синдромі WPW – пряма електроімпульсна терапія, в/в введення лідокаїну або новакаїнамідю, повільне краплинне в/в введення рідин;
- при брадикардії, рідко передсердно-шлуночкової блокаді: де 2-3 ступеню із прогресуванням у деяких хворих до

асистолії – в/в введення атропіну, ізадрину, норадреналіну або кальцію хлориду або використання електрокардіостимулятора.

7.8. Сечогінні засоби

7.8.1. Тіазидні діуретики

Препарати:

хлорталідон, гіпотіазид, політіазид

Основні побічні реакції:

- порушення водно-сольового балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз),
- агранулоцитоз, тромбоцитопенія,
- алергічні реакції,
- холецистит або панкреатит,
- подагра або гіперурикемія,
- порушення функції печінки, анорексія,
- зниження статевої функції,
- ортостатична гіпотензія.

Профілактика:

- обережно використовувати при анурії або важкому порушенні функції нирок, цукровому діабеті, подагрі в анамнезі або гіперурикемії, порушенні функції печінки, гіперкальциємії, гіперхолестеринемії, гіпонатріємії, червоному вовчаку в анамнезі, панкреатиті, у немовлят з жовтяницею у зв'язку з ризиком гіпербілірубінемії;
- систематичне вимірювання АТ;
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- викликати блювання або промити шлунок;

- підтримуюче симптоматичне лікування;
- моніторування концентрації солей у крові;
- контроль функції нирок.

7.8.2. Петльові діуретики

Препарати:

фуросемід, буметанід, етакринова кислота

Основні побічні реакції:

- алергічні реакції;
- поява поодиноких еритроцитів у сечі (при парентеральному застосуванні);
- порушення сольового балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз);
- шлунково-кишкова кровотеча (пов'язана з парентеральним застосуванням);
- подагра;
- порушення функції печінки;
- панкреатит;
- лейкопенія або агранулоцитоз, тромбоцитопенія;
- ототоксична дія (більше виражена в урегита);
- ксантопсія.

Профілактика:

- обережно застосовувати при анурії або важкому порушенні функції нирок, при цукровому діабеті, подагрі в анамнезі або гіперурикемії, порушенні слуху, порушенні функції печінки, інфаркті міокарда, панкреатиті в анамнезі, підвищеній чутливості до препарату, червоному волчаку в анамнезі;
- вимірювання АТ,
- визначення електролітів у крові,
- контроль гостроти слуху,

- контроль функції печінки, нирок,
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

залежно від тяжкості ураження - зниження дози, зміна або повна відміна препарату;
проведення коригувальної терапії.

7.8.3. Калійзберігаючі діуретики

Препарати:

спіронолактон, амілорид, триамтерен

Основні побічні реакції:

- агранулоцитоз,
- алергічні реакції або анафілаксія,
- гіперкаліємія,
- мегалобластоз, тромбоцитопенія,
- сечокам'яна хвороба,
- несприятливий вплив на ЦНС,
- антиандрогенний ефект,
- порушення статевої функції, порушення менструального циклу або збільшення молочних залоз (тільки для спіронолактона).

Профілактика:

- забороняється застосовувати при гіперкаліємії;
- обережно використовувати при анурії або порушенні функції нирок, цукровому діабеті (діабетичній нефропатії), порушенні функції печінки, гіпонатріємії, схильності до метаболічного або газового ацидозу, підвищеній чутливості до препарату, у важких хворих;

- вимірювання АТ, визначення електролітів (особливо калію);
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- викликати блювання або промити шлунок;
- симптоматична терапія;
- контроль концентрації солей у сироватці крові;
- контроль функції нирок.

7.9. Лікарські засоби, що покращують метаболізм і кровопостачання міокарда

7.9.1. Нітрати

Препарати:

нітрогліцеринвмісні препарати короткої й тривалої дії (нітрогліцерин, ізосорбїду мононітрат, ізосорбїду динітрат ін.).

Основні побічні реакції:

- приплив крові до обличчя та шиї, сильний або тривалий головний біль, нудота й блювання;
- ортостатична гіпотензія, тахікардія, рухове збудження;
- нечіткість зору;
- сухість у роті, шкірний висип, сильне запаморочення, непритомність, задишка, судоми.

Профілактика:

- не використовувати нітрогліцерин для ін'єкцій при крововиливі в мозок, нещодавно перенесеній травмі черепа, тампонаді серця, констриктивному перикардиті;
- всі нітрати обережно використовувати при важкій анемії, після перенесеного крововиливу в мозок або після черепно-

мозкової травми, глаукомі, гіпертиреозі, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда; гіповолемії (для ін'єкцій нітрогліцерину);

- регулярно вимірювати АТ та визначати ЧСС;
- уникати негативної взаємодії препаратів між собою, особливо антигіпертензивних засобів, інших судинорозширюючих препаратів, а також одночасного вживання алкоголю.

Лікування:

- видалення будь-яких залишків препарату з організму;
- при надмірній гіпотензії хворому слід надати горизонтальне положення та необхідно припідняти обидві його ноги для посилення венозного відтоку;
- введення при необхідності мезатону (не вводити адреналін!);
- контроль рівня метгемоглобіну в крові;
- використовувати кисень під тиском або внутрішньовенне введення метиленового синього.

7.9.2. Периферичні вазодилататори

Препарати:

гідралазин, діазоксид, міноксидил, нітропрусид натрію

Основні побічні реакції, характерні для артериолярних вазодилаторів (гідралазин, діазоксид, міноксидил):

- алергічна реакція,
- стенокардія, тахікардія,
- шкірний васкуліт,
- лімфоаденопатія,
- периферичний неврит, головний біль,
- затримка натрію й води, набряки,

- синдром, подібний до ЧСВ, включаючи гломерулонефрит (характерний для гідралазіна),
- діарея,
- гіпертрихоз (для міноксидила).

Основні побічні реакції, характерні для змішаних вазодилаторів (натрію нітропрусид):

- надмірна гіпотензія (запаморочення), рефлекторна тахікардія,
- біль у животі,
- надмірне потовиділення,
- м'язові посмикування,
- нудота,
- атаксія, нечіткість зору, делірій, втрата свідомості,
- задишка,
- шум у вухах (при передозуванні).

Профілактика:

- обережно застосовувати артеріолярні вазодилатори при аневризмі аорти, судинних захворюваннях головного мозку або інсультах, застійній серцевій недостатності, ІХС, вираженому порушенні функції нирок, ревматичному ураженні мітрального клапану, гіперчутливості до препаратів;
- необхідно регулярне вимірювання АТ;
- урахування факторів, що впливають на застосування препарату: вагітність, літній вік, взаємодія з іншими вазодилаторами, симпатоміметичними засобами.

Лікування ускладнень при використанні артеріолярних вазодилаторів:

- негайно видалити вміст шлунка й призначити активоване вугілля;

- проведення підтримуючої симптоматичної терапії;
- при шоці застосовувати не судинозвужуючі препарати, а кровозамінники (небезпека виникнення аритмій);
- моніторування водно-сольового балансу й функції нирок.

Профілактика ускладнень при використанні змішаних вазодилаторів:

- обережно використовуються препарати при недостатності мозкового кровообігу або коронарної недостатності, енцефалопатії або інших станах, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску, порушенні функції печінки, уродженій атрофії зорових нервів, тютюновій амбліопії, порушенні функції нирок, недостатності вітаміну В¹²,
- необхідно монітувати АТ,
- при паралельному застосуванні інших антигіпертензивних препаратів необхідна корекція доз вазодилатора.

Лікування ускладнень при використанні нітропрусиду натрію:

- при метгемоглобінемії - внутрішньовенне введення метиленового синього;
- при надмірній гіпотензії - уповільнення або припинення інфузії, надання положення Тренделенбурга для посилення венозного відтоку;
- при отруєнні тіоціанатом - гемодіаліз);
- при отруєнні ціанідом - припинення введення препарату, внутрішньовенне введення натрію нітриту у вигляді 3% р-ну, безпосередньо після інфузії проводять внутрішньовенну інфузію натрію тіосульфату, гемодіаліз неефективний для видалення ціаніду.

7.9.3. Спазмолітичні засоби

Препарати:

папаверин й ін.

Основні побічні реакції:

- з боку печінки (жовтушність склер або шкіри),
- тромбози,
- при швидкому парентеральному введенні серцебиття, відчуття припливів крові до обличчя, гіпотензія (запаморочення);
- при передозуванні - сонливість, нечіткість зору, слабкість.

Профілактика:

- забороняється застосовувати папаверин при повній предсердно-шлуночкової блокаді;
- обережно застосовувати при стенокардії, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, нещодавно перенесеному інсульті, при глаукомі, пригніченні функціональної активності міокарда, підвищеній чутливості до препарату; в/в вводити (при наявності підготовленого персоналу) протягом 1–2 хв., щоб уникнути розвитку аритмій та апное з летальним результатом,
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- видалення препарату або вповільнення його усмоктування за застосування молока або активованого вугілля;
- евакуація вмісту шлунка шляхом його промивання або індукції блювання з наступним призначенням проносних засобів;

- відповідні заходи у випадку розвитку коми або пригнічення дихання й підтримка АТ,
- гемодіаліз.

7.9.4. Метаболітні засоби

Препарати:

тіотриазолін, триметазидин, мілдронат, фосфокреатин, натрію адезінофосфат (АТФ)

Основні побічні реакції:

тіотриазолін:

- алергічні реакції: свербіж, гіперемія шкіри, гарячка, висипка, ангіоневротичний набряк;
- з боку центральної та периферичної нервової системи: загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах;
- з боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму;
- з боку травного тракту: сухість у роті, нудота, здуття живота;
- з боку органів дихання: задишка, ядуха.

триметазидин:

- *з боку системи травлення:* біль у епігастральній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання.
- *загальні порушення:* астенія.
- *розлади з боку нервової системи:* головний біль, запаморочення;
- *розлади з боку шкіри й підшкірних тканин:* висип, свербіж, кропив'янка.
- *судинні порушення:* ортостатична гіпотензія, почервоніння лиця.

мілдронат:

- свербіж, диспептичні явища, тахікардія, збудження, зміни артеріального тиску, головним чином у бік гіпотензії

фосфокреатин:

- помірне і короткочасне зниження артеріального тиску при швидкій внутрішньовенній ін'єкції препарату у дозах, які перевищують 1 г.

натрію адезинофосфат (АТФ):

- *з боку центральної нервової системи:* головний біль, запаморочення, короткочасна втрата свідомості, відчуття стиснення у голові, фобії;
- *з боку органа зору:* нечіткість зору;
- *з боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, металевий присмак у роті, посилення моторики шлунково-кишкового тракту (при внутрішньовенному введенні);
- *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття, відчуття дискомфорту у грудній клітці, тахікардія або брадикардія, артеріальна гіпотензія, аритмія, порушення АВ-провідності (атріовентрикулярна блокада), асистолія;
- *з боку опорно-рухового апарату:* біль у руках, спині, шиї;
- *з боку сечовидільної системи:* посилення діурезу;
- *з боку дихальної системи:* задишка, бронхоспазм;
- *зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини:* гіперемія обличчя, свербіж, висипання на шкірі;
- *порушення у місці введення:* відчуття поколювання;
- *алергічні реакції:* реакції гіперчутливості, алергічний дерматит, кропив'янка, анафілактичний шок;
- *загальні розлади:* посилене потовиділення, гіпертермія, відчуття жару.

Профілактика:

- необхідно дотримуватись обережності при призначенні тіотриазоліну хворим з нирковою недостатністю;
- після внутрішньовенного введення тіотриазоліну доцільно 20-30 хв полежати;
- через можливий розвиток стимулюючого ефекту мілдронат рекомендується застосовувати у першій половині дня;
- АТФ не можна вводити у великих дозах одночасно з серцевими глікозидами, а також не застосовувати при вираженій артеріальній гіпотензії.

Лікування:

- при розвитку запаморочення, артеріальної гіпотензії, короткочасної втрати свідомості, аритмії, атріовентрикулярної блокади II та III ступенів, асистолії, бронхоспазму, синусової брадикардії чи тахікардії введення натрію адезинофосфату негайно припиняють і призначають кардіотонічні засоби. Конкурентними антагоністами аденозину є ксантини (еуфілін, теофілін).

7.10. Центральні антигіпетинзивні нейротропні засоби

Препарати: клонідин, метилдофа, гуанфацин

Основні побічні реакції:

клонідин і гуанфацин:

- відчуття свербіжжю, почервоніння шкіри,
- депресія,
- затримка натрію й води в організмі, набряки,
- синдром Рейно,
- гіпертензія (як прояв синдрому відміни), ортостатична гіпотензія,
- закрепи, сухість у роті, анорексія,
- запаморочення, сонливість,

- незвичайна утома, або слабкість, зниження статевої функції

метилдофа:

- периферичні набряки,
- підвищена температура,
- зміни психічного стану,
- сухість у роті, коліт, холестаза або гепатит й ушкодження гепатоцитів, панкреатит,
- аутоімунна гемолітична анемія,
- міокардит,
- вовчаночний синдром,
- лейко-, тромбоцитопенія,
- сонливість,
- зниження статевої функції.

Профілактика:

- забороняється застосування метилдофи при гострих захворюваннях печінки;
- необхідно дотримувати обережність при порушенні функції передсердно-шлуночкового вузла, порушенні мозкового кровообігу, коронарній недостатності або нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, депресії в анамнезі, синдромі Рейно, хронічному порушенні функції нирок; гіперчутливості до препарату; аутоімунній гемолітичній анемії в анамнезі (для метилдофи);
- систематичне вимірювання тиску крові;
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- в/в введення рідин, застосування атропіну при значній брадикардії,
- інфузія допаміну/добутаміну при гіпотензії,
- в/в введення фуросеміду, діазоксиду, фентоламіну або нітропрусиду при гіпертензії.

7.11. Симпатолітики

Препарати:

резерпін, раунатин, гуанетидин

Основні побічні реакції:

- запаморочення,
- аритмії серця, брадикардія, біль у грудній клітці,
- сухість у роті, анорексія, діарея, темний дьогтьоподібний стілець, криваве блювання, спазми й біль у ділянці шлунка,
- сонливість або непритомність, безсоння, депресія, слабкість,
- імпотенція або зниження статевої активності,
- відчуття закладеності носа, периферичні набряки.

Профілактика:

- с обережністю використовувати при аритміях серця, серцевій недостатності, епілепсії, жовчнокам'яній хворобі, виразковій хворобі шлунка й дванадцятипалої кишки, виразковому коліті, депресії в цей час або в анамнезі, паркінсонізмі, феохромоцитомі, порушенні функції нирок, порушенні дихання, в ослаблених хворих, при гіперчутливості до препаратів, бронхіальній астмі, недостатності мозкового кровообігу, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, цукровому діабеті;
- моніторинг АТ;

- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів: підвищена чутливість, вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- негайне видалення вмісту шлунка;
- введення активованого вугілля;
- підтримуюче симптоматичне лікування;
- застосування судинозвужуючих препаратів - мезатону, норадреналіну;
- лікування важкої діареї антихолінергічними засобами;
- лікування недостатності кровообігу;
- спостереження протягом не менш 72 годин.

7.12. Адреноміметичні засоби

Препарати:

допамін, добутамін, ефедрин, епінефрин, норепінефрин, фенілефрин, ізопреналін

Основні побічні реакції:

- звуження периферичних посудин (загроза виникнення гангрени);
- алергічні реакції;
- стенокардія, брадикардія, задишка, гіпертензія, гіпотензія, тахікардія, шлуночкові аритмії (особливо при застосуванні високих доз);
- гіпокаліємія,
- поліурія,
- нудота, блювання,
- рухове збудження.

Профілактика:

- заборонено застосування препаратів при асиметричній гіпертрофії перетинки (ідиопатичному гіпертрофічному

субаортальному стенозі, обструктивній кардіоміопатії), феохромоцитомі, тахіаритміях або фібриляції шлуночків,

- з обережністю застосовувати при метаболічному ацидозі, гіперкапнії, гіпоксії, фібриляції передсердь, закритокутової глаукомі, легеневій гіпертензії, гіповолемії, важкій механічній обструкції (важкий стеноз устя аорти), інфаркті міокарда, оклюзивних захворюваннях в анамнезі, включаючи, артеріальну емболію, атеросклероз, облітеруючому тромбоангіїті, холодovій травмі, діабетичному ендартеріїті, хворобі Рейно, при тахіаритмії або шлуночкових аритміях, гіперчутливості до препаратів;

добутамін й епінефрин:

- вимірювання АТ, ЕКГ моніторинг,
- контроль сечовиділення,
- визначення хвилинного об'єму серця,
- вимірювання центрального венозного тиску,
- вимірювання тиску в легеневій артерії,
- визначення тиску заклинювання в легеневих капілярах,
- визначення концентрації іонів калію в крові;
- урахування факторів, що впливають на застосування препаратів; вагітність, літній вік, взаємодія ліків між собою.

Лікування:

- відміна препарату при надмірній гіпертензії,
- призначення альфа-адреноблокаторів короткої дії,
- симптоматична терапія [2, 3, 6, 7, 11, 13].

Розділ 8

Взаємодії лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, з препаратами інших фармакологічних груп *

8.1. α - та β -адреноміметики

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>α- та β-адреноміметики</i>	α - та β -адреноміметики	α- та β-адреноміметики Значне підвищення АТ, посилення аритмогенної дії катехоламінів (недоцільна комбінація)
	α - адреноміметики	Небезпечні порушення серцевого ритму, виражена гіпертензія, можливий летальний наслідок
	Алкалоїди споринії	Одночасне застосування викликає виражену гіпертензію
	Анальгетики опіюїдні	Зменшення анальгезуючої дії (недоцільна комбінація)
	Антиаритмічні препарати	Під впливом α - та β -адреноміметиків підвищується автоматизм міокарда, зростає ризик виникнення аритмії
	Антигістамінні препарати	Посилення седативного ефекту (взяти до уваги)
	Антидепресанти	Зменшення седативного ефекту (взяти до уваги)

Антипсихотичні препарати	Потенціювання ефектів цих лікарських засобів (взяти до уваги, корекція дози)
Антихолінестеразні препарати	Зменшення мідриатичної дії α - та β -адреноміметиків
Блокатори β -адренорецепторів	Потенціювання гіпотензивної дії, брадикардія. Сумація гіпотензивної, від'ємної хроно-, іно- та дромотропної дії, більш тяжкий прояв синдрому відміни (взяти до уваги)
	При відміні за тиждень поступово відмінити β -адреноблокатор, а потім, протягом тижня поступово відмінити клонідин, гуанфацин (небезпечна комбінація для осіб з брадикардією, порушенням провідності і скоротливої активності міокарда)
Глюкокортикоїди	Застосування адреноміметиків на тлі тривалого лікування глюкокортикоїдами супроводжується посиленням ефектів
Гормональні контрацептиви	Зменшення дії гормональних контрацептивів
Інгібітори MAO	Одночасне застосування α - та β -адреноміметиків з інгібіторами MAO є небезпечним, навіть, якщо адреноміметики застосовуються у вигляді очних крапель (клонідин, гуанфацин, моксонідин підвищують чутливість до катехоламінів, а інгібітори MAO призводять до накопичення останніх)

		При їх одночасному застосуванні можлива гіпертензія, гіпертермія, судоми, летальний наслідок. (інтервал між застосуванням препаратів повинен бути не менше двох тижнів)
Міорелаксанти периферичним механізмом дії	з	Зменшується міорелаксуєюча дія неполяризуючих міорелаксантів
М-холіноблокатори		Підвищення внутрішньоочного тиску
Неселективні інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів		Зменшення гіпотензивної дії (пригнічення проникності α - та β -адреноміметиків у симпатичних нервових закінченнях) (недоцільна комбінація)
Органічні нітрати		Можливе посилення пресорної дії α - та β -адреноміметиків
Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби		Зменшення гіпоглікемічної дії пероральних гіпоглікемічних лікарських засобів. Збільшення рівня глюкози у крові
Препарати загального знеболення	для	Не рекомендується комбіноване застосування, оскільки можливий розвиток небезпечного для життя порушення серцевого ритму
Прогестини		Посилюється інактивація α - та β -адреноміметиків, що

Похідні фенілетиламіну	супроводжується зменшення їх ефективності Зникає гіпотензивний ефект (небажана комбінація)
Протипаркінсоніч ні засоби	Посилюються ефекти адреноміметиків, не виключені гіпертензивні реакції
Протиепілептичні препарати	Зменшується протисудомна дія (небажана комбінація)
Серцеві глікозиди	Можливе накопичення серцевих глікозидів в результаті гальмування їх ниркової екскреції у комбінації з α - та β - адреноміметиками. Збільшення ймовірності розвитку аритмії в наслідок дії серцевих глікозидів, в результаті підвищення чутливості міокарда до катехоламінів. Розвиток різкої брадикардії, AV-блокади (взяти до уваги, необхідна корекція дози)
Снодійні засоби	Потенціювання ефектів препаратів (взяти до уваги, необхідна корекція дози)
Тиреотропні препарати	Посилюється інактивація α - та β -адреноміметиків. Можливий розвиток порушень серцевого ритму, загострення ІХС

8.2. β -адреноміметики

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>β-адреноміметики</i>	α- адреноміметики	β-адреноміметики Можливий розвиток виражених порушень серцевого ритму
	Глюкокортикоїди	
	Пероральні гіпоглікемічні препарати	Коливання рівня цукру у крові
	Похідні леводопи	Можливе порушення серцевого ритму

8.3. Алкалоїди раувольфії

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Алкалоїди раувольфії</i>	α- та β- адреноміметики	Алкалоїди раувольфії Антагонізм
	Алкогільвмісні препарати	Однчасне застосування може призвести до ортостатичного колапсу

Анальгетики опіюїдні	Потенціювання ефектів опіюїдних анальгетиків
Антигіпертензивні засоби	Посилення ефектів алкалоїдів раувольфії
Антигістамінні препарати	Посилення ефектів антигістамінних препаратів
Антипсихотичні препарати	Посилення ефектів антипсихотичних препаратів
Антитромботичні препарати, антагоністи вітаміну К	Не прогнозоване посилення чи зменшення ефектів антитромботичних препаратів
Блокатори α - адренорецепторів	Однчасне застосування може призвести до виникнення ортостатичного колапсу
Блокатори β - адренорецепторів	Потенціювання ефектів блокаторів β - адренорецепторів
Вазодилататори	Потенціювання ефектів вазодилататорів
Гангліоблокатори	Потенціювання ефектів гангліоблокаторів
Глікозиди наперстянки	Велика втрата калію викликає небезпечні порушення серцевого ритму
Діуретини	Потенціювання ефектів діуретиків
Кортикостероїди для системного	Велика втрата калію викликає небезпечні порушення серцевого ритму

застосування	
М-холіноміметики	Потенціювання ефектів М-холіноміметиків
Неселективні інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів	Небезпечне падіння артеріального тиску (уникати одночасного застосування без спостереження лікаря)
Органічні нітрати	Значне падіння АТ
Препарати, що містять калій	Зменшення ефективності препаратів калію
Протиепілептичні препарати	Серйозні зміни характеру епілептичних нападів

8.4. Антагоністи кальцію

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Антагоністи кальцію</i>	Антиаритмічні препарати ІА класу	Антагоністи кальцію Надмірна негативна іно-, хроно- та дромотропна дія. Іноді виникає парадоксальна тахікардія за рахунок антеградного проведення імпульсу через додаткові шляхи проведення

Антиаритмічні препарати III класу	Небезпека зупинки серця (комбінація недопустима)
Антигіпертензивні засоби	Надмірне зниження АТ (контроль АТ)
Блокатори α -адренорецепторів	Посилення гіпотензивної дії, збільшення ризику виникнення ортостатичної гіпотензії (ретельне спостереження за хворими; контроль АТ)
Блокатори β -адренорецепторів	Спостерігається виражена негативна хронотропна дія, аж до зупинки серця, негативна інотропна дія, аж розвитку гострої лівошлуночкової недостатності та негативна дромотропна дія, аж до повної AV-блокади. Виникнення зазначених змін різко зростає при наявності порушень функції серця за умов внутрішньовенного введення препаратів на тлі курсового застосування β -адреноблокаторів (небезпечна комбінація, хоча її застосування може бути виправданим при лікуванні порушень ритму, тяжких формах стенокардії, яка протікає на тлі вираженої тахікардії, не пов'язаної із застійною серцевою недостатністю. Контроль за скоротливою активністю, провідністю та ЧСС. Протипоказано внутрішньовенне введення β -адреноблокаторів на тлі лікування верапамілом чи навпаки

Речовини, які зв'язуються з білками плазми	Збільшення концентрації вільної фракції одного з препаратів (корекція дози)
Діуретини тiazидні	Посилення гіпотензивної дії. Ризик виникнення гіпокаліємії (корекція дози, контроль АТ)
Інгібітори АПФ	Посилення гіпотензивної дії (корекція дози, контроль АТ)
Інгібітори мікросомального окиснення	Збільшення концентрації антагоністів кальцію (крім амлодипіну) в крові (збільшення біодоступності та гальмування метаболізму), небезпека посилення фармакодинамічних ефектів антагоністів кальцію (корекція дози, контроль АТ, ЧСС, провідності, скоротливості міокарда)
Індуктори мікросомального окиснення	Зменшення концентрації антагоністів кальцію (Корекція дози антагоністів кальцію)
Лікарські засоби, що викликають гіпокаліємію, (tiazидні діуретини, амфотерицин В, глюко-	Збільшення ймовірності розвитку шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків (небезпечне сполучення, перед застосуванням потрібно усунути гіпокаліємію)
та	

мінералокортикоїди)	
Макроліди	Значне збільшення ймовірності розвитку фібриляції шлуночків
Органічні нітрати	Сумація антиангінальної та гіпотензивної дії, зменшення рефлекторної тахікардії, яку викликають нітрати (©раціональна комбінація, необхідний контроль АТ)
Протиепілептичні препарати	Ймовірність розвитку фібриляції шлуночків при одночасному внутрішньовенному застосуванні верапамілу та дантролену (комбінація недопустима)
Серцеві глікозиди	Надмірне зменшення ЧСС, гальмування AV-провідності (корекція дози серцевих глікозидів; контроль за провідністю та ЧСС)
Засоби, що покращують кровопостачання органів та тканин	Значне збільшення ймовірності розвитку фібриляції шлуночків (комбінація протипоказана)

8.5. Антиаритмічні препарати

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Антиаритмічні препарати</i>	α- та β-адреноміметики Алкалоїди раувольфії	Антиаритмічні препарати Зростає ризик порушень серцевого ритму (небажана комбінація) Посилюються ефекти антиаритмічних препаратів
	Антиміастенічні препарати	Посилюються ефекти антиаритмічних препаратів
	М-холіноблокатори	Зменшується збудливість міокарда
	М-холіноміметики	Посилюються ефекти антиаритмічних препаратів
	Препарати загальної анестезії	Посилюються ефекти антиаритмічних препаратів
	Серцеві глікозиди	Під впливом серцевих глікозидів відбувається гальмування проведення імпульсів по провідній системі серця. Антиаритмічні препарати діють в такий же спосіб. Між ними відбувається синергізм, який призводить до погіршення стану хворого
	Тиреотропні засоби	Зменшується збудливість міокарда

8.6. Блокатори α - адренорецепторів

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
Блокатори α - адренорецепторів		
<i>Блокатори α-адренорецепторів</i>	α - та β -адреноміметики	Антагонізм
	α -адреноміметики	Взаємне зменшення ефектів (недоцільна комбінація)
	Алкалоїди раувольфії	Сумація гіпотензивних ефектів (контроль АТ, за необхідності – зменшення дози)
	Алкогольвмісні препарати	Посилюється седативна дія (небажана комбінація, варто уникати використання алкогольвмісних препаратів)
	Антагоністи кальцію	Сумація гіпотензивних ефектів, збільшення ризику ортостатичної гіпотензії (ретельне спостереження за хворим, особливо у перші дні лікування такою комбінацією)
	Антигістамінні препарати	Посилення ефектів антигістамінних препаратів (взяти до уваги)
	Антидепресанти	Зменшення гіпотензивного ефекту (антагонізм щодо впливу на адренергічні рецепти) (невдала комбінація)
Антипсихотичні	Збільшення гіпотензивного ефекту, ризик ортостатичної	

препарати	гіпотензії (контроль АТ)
Барбітурати	Можливе зменшення гіпотензивного ефекту за рахунок збільшення загального кліренсу блокаторів α - адренорецепторів (взяти до уваги, особливо при відміні барбітуратів у хворих з ІХС)
β - адреноблокатори	Сумація гіпотензивних ефектів, усунення рефлекторної тахікардії, збільшення небезпеки розвитку феномену першої дози (характерно для празозину, теразозину) (показаний контроль АТ, за необхідності – зменшення дози, особливо на початку лікування. Небезпечна комбінація для осіб з брадикардією, порушенням провідності і скоротливості)
Глюкокортикоїди	Зменшення гіпотензивного ефекту за рахунок затримки натрію та води (взяти до уваги)
Діуретики азидні	ті Збільшення гіпотензивного ефекту (ефективна комбінація, необхідний контроль АТ, корекція дози)
Літію препарати	Можлива інтоксикація препаратами літію (ретельне спостереження за хворими)
М-	Посилення дії М-холіноблокаторів

холіноблокатори НПЗЛЗ	(взяти до уваги) Зменшення гіпотензивного ефекту за рахунок зменшення синтезу судинорозширюючих простагландинів та затримки натрію і води (взяти до уваги)
Периферичні вазодилататори Препарати для загального знеболення	Сумація гіпотензивних ефектів (показаний контроль АТ, за необхідності – зменшення дози) Збільшення гіпотензивного ефекту. Небезпека розвитку артеріальної гіпотензії (контроль АТ; гіпотензія, що виникла, може бути усунута вазопресорними препаратами)
Препарати седативної дії Протипаркінсоніч ні препарати	Збільшення пригнічуючої дії на ЦНС (взяти до уваги) Збільшення активності протипаркінсонічних препаратів, зменшення вираженості побічних реакцій (ретельно спостерігати за хворими та, за необхідності – зменшення дози протипаркінсонічних препаратів)
Протиепілептичні препарати	Збільшення гіпотензивного ефекту (показаний контроль АТ, за необхідності – зменшення дози α -адреноблокаторів)
Інші антигіпертензивні засоби	Сумація гіпотензивних ефектів (показаний контроль АТ, за необхідності – зменшення дози)

Серцеві глікозиди	Можливе накопичення серцевих глікозидів в результаті гальмування їх ниркової екскреції у сполученні з α -адреноблокаторами (взяти до уваги, за необхідності – зменшення дози серцевих глікозидів)
Засоби, що підвищують АТ	Взаємне зменшення ефектів (недоцільна комбінація)

8.7. Блокатори β -адренорецепторів

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
Блокатори β-адренорецепторів		
<i>Блокатори β-адренорецепторів</i>	При оперативних втручаннях на серці бажано відмінити β -адреноблокатори за 12-24 г до початку операції	
	α - та β -адреноміметики	Взаємне зменшення ефектів
	β -адреноміметики	Взаємне зменшення ефектів
	Алкогольвмісні препарати	Можливий розвиток ортостатичної гіпотензії
Анальгетики опіюїдні		Потенціювання ефектів опіюїдних анальгетиків. Небезпечна загальмованість

Антагоністи кальцію	Зростання антигіпертензивного ефекту (може знадобитися перегляд доз обох препаратів)
Антигіпертензивні препарати	Зростання антигіпертензивного ефекту (може знадобитися перегляд доз обох препаратів)
Антигістамінні препарати	Зменшення ефективності антигістамінних препаратів
Антидіабетичні препарати	Зростає гіпоглікемічний ефект
Антипсихотичні препарати	Посилення дії β -адреноблокаторів, як наслідок – виникає брадикардія, гіпотензія, сонливість, порушення ритму серця, спазм бронхів, спазм судин кінцівок
Антихолінестеразні препарати	Потенціювання ефектів антихолінестеразних препаратів
Барбітурати	Зростання ефективності барбітуратів. Небезпечне посилення седативного ефекту
Бронхозвужуючі препарати	Потенціювання ефектів бронхозвужуючих препаратів
Глікозиди наперстянки	Надмірні втрати калію призводять до небезпечних порушень серцевого ритму
Інгібітори АПФ	Зростання антигіпертензивного ефекту обох препаратів (необхідна корекція дози)
Кортикостероїди для системного	Надмірні втрати калію призводять до небезпечних порушень серцевого ритму

застосування		
М-холіноміметики		Потенціювання ефектів М-холіноміметиків. Можливий розвиток брадикардії та бронхоспазму
Неінгалаційні засоби	для наркозу	Можливий розвиток бронхоспазму
Неселективні інгібітори зворотнього захоплення моноамінів		Небезпечне падіння АТ. Уникати комбінації препаратів без спостереження лікаря
НПЗЛЗ		Зменшення протизапальної дії НПЗЛЗ та зменшення антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів
Периферичні вазодилататори		Можливе різке падіння АТ
Препарати загального знеболення	для	Зростає потреба у цинкові. Дозу препарату цинку необхідно збільшити
Похідні ксантину		Зменшується ефективність обох препаратів

8.8. Діуретики петльові

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Діуретики петльові</i>	Аміноглікозиди	Діуретики петльові
	Анальгетики	Зростає ймовірність ототоксичної дії
	опіюїдні	Небезпечне падіння АТ
	Антиаритмічні	(уникати одночасного застосування)
	препарати	Збільшення ефективності та/або токсичності
	класу	ІА антиаритмічних препаратів
	Антигіпертинзивні	Збільшення антигіпертензивної дії
	і препарати	Збільшення антигіпертензивної дії
	β-	Можливий розвиток ортостатичної гіпотензії
	адреноблокатори	Надмірні втрати калію призводять до небезпечних
Гангліоблокатори	порушень серцевого ритму	
Глікозиди	Збільшення діуретичної дії	
наперстянки	Зниження рівня іонів калію у крові	
Діуретики	Збільшення токсичності препаратів літію	
Кортикостероїди	Різке падіння АТ	
для системного		
застосування		
Літію препарати		
Неселективні		

інгібітори зворотнього захоплення моноамінів		
Нефротоксичні препарати		Зростання ризику нефротоксичності
НПЗЛЗ		Зменшення діуретичної дії
Органічні нітрати		Різка падіння АТ
Пероральні гіпоглікемічні препарати		Зменшення цукрознижуючої дії (контроль рівня цукру у крові)
Препарати, містять калій	що	Зменшується ефективність препаратів калію
Саліцилова кислота та її похідні		Зменшення діуретичної дії
Серцеві глікозиди		Зростання ризику глікозидної інтоксикації
Послаблюючі препарати		Можливий розвиток дегідратації та зменшення вмісту в організмі іонів натрію, калію, магнію
Цефалоспорини першого покоління		Зростання нефротоксичності цефалоспоринів першого покоління

8.9. Діуретики тiazидні

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Діуретики тiazидні</i>	α- та β-адреноміметики Аміноглікозиди Анальгетики опіюїдні Антагоністи кальцію Антиаритмічні препарати Антигіпертинзивні препарати Антигістамінні препарати Антитромботичні препарати, антагоністи вітаміну К Барбітурати	Діуретики тiazидні Зменшується ефективність обох препаратів. Збільшується ризик гіперглікемії Зростає ймовірність ототоксичної дії аміноглікозидів Збільшується наркотична дія. Спостерігається різке пригнічення ЦНС Збільшення антигіпертензивної дії (може знадобитися перегляд доз обох препаратів) Можливе зменшення ефективності антиаритмічних препаратів в результаті гіпокаліємії, яка виникає при застосуванні тiazидних діуретиків Збільшення антигіпертензивної дії Збільшення антигістамінної дії Непередбачене посилення чи послаблення ефекту антитромботичних препаратів, антагоністів вітаміну К (контроль коагулограми) Посилення снодійного ефекту барбітуратів

β-адреноблокатори	Збільшення антигіпертензивної дії (доза кожного препарату потребує перегляду)
Глікозиди	Надмірні втрати калію призводять до небезпечних порушень серцевого ритму
наперстянки	
Діуретики	Збільшення діуретичної дії
тіазидні	
Інгібітори MAO	Збільшення антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків
Інсулін та його аналоги	Ефективність інсулінів зменшується (необхідний контроль рівня цукру у крові)
Кортикостероїди для системного застосування	Надмірні втрати калію призводять до небезпечних порушень серцевого ритму
Літію препарати	Підвищення концентрації препаратів літію у крові
Неселективні інгібітори зворотнього захоплення моноамінів	Небезпечне падіння АТ (уникати сполучення препаратів без контролю лікаря)
НПЗЛЗ	Зменшення протизапальної дії
Органічні нітрати	Значне падіння АТ
Паратиреоїдні та антипаратиреоїдні препарати	Можливий розвиток гіперкальциемії, втрата апетиту, нудота, відчуття спраги, поліурії, м'язової слабкості

Пероральні гіпоглікемічні препарати		Зменшення гіпоглікемічної дії (необхідний контроль рівня цукру у крові)
Препарати вітаміну Д та його аналогів		Можливий розвиток гіперкальциемії
Препарати цинку		Збільшується потреба у цинкові (дозу препаратів цинку потрібно збільшити)
Препарати, що містять калій	що	Зменшення ефективності препаратів калію
Препарати, що містять кальцій	що	Збільшення рівня кальцію у крові
Протиепілептичні препарати		Серйозні зміни характеру епілептичних нападів
Тетрацикліни		Збільшення концентрації сечовини у крові. У пацієнтів з нирковою недостатністю та вагітних це може призвести до розвитку ацидозу, азотемії та гіперфосфатемії
Фенотіазіну похідні		Збільшення антигіпертензивної активності ті азидних діуретинів. Можливе збільшення сечогінної дії

8.10. Діуретики калійзберігаючі

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Діуретики калійзберігаючі</i>	α - та β -адреноміметики	Зменшення антигіпертензивних властивостей діуретиків
	Амілорид	Небезпечна затримка калію. Ризик розвитку аритмії
	Анальгетики опіюїдні	Слабкість, втрата свідомості при набутті вертикального положення
	Антигіпертензивні препарати	Потенціація дії антигіпертензивних препаратів
	Антитромботичні препарати	Зменшення дії антитромботичних препаратів
	Антихолінестеразні препарати	Можливий надмірний вміст калію у крові
	Ацетилсаліцилова кислота	Зменшується діуретична, натрійуретична та антигіпертензивна дія діуретиків, зростає ризик розвитку ниркової недостатності. Пригнічується синтез простагландинів
	Бензодіазепіни	Збільшується діуретична, натрійуретична дія діуретиків
	Діуретики	Потенціація дії діуретиків
	Діуретики калійзберігаючі	Збільшується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на тлі ниркової недостатності)

ІАПФ	Збільшується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на тлі ниркової недостатності) в наслідок гальмування вивільнення альдостерону
Кортикостероїди для системного застосування	Посилюються та пришвидшуються діуретична, натрійуретична дії діуретиків
Літію препарати	Посилюються дії препаратів літію. Ймовірна токсична дія препаратів літію.
Натрію бікарбонат	Зменшується вміст калію у плазмі крові
Нікардипін	Зменшення АТ (необхідна корекція доз)
Німодипін	Небезпечно знижується АТ
НПЗЛЗ	Зменшується діуретична, натрійуретична та антигіпертензивна дія діуретиків, зростає ризик розвитку ниркової недостатності.
Органічні нітрати	Сильно знижується АТ
Препарати цинку	Зростає потреба у цинкові
Препарати, що містять калій	Збільшується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на тлі ниркової недостатності). Небезпечна затримка калію призводить до порушень серцевого ритму
Серцеві глікозиди	Зменшується ефект серцевих глікозидів
Соталол	Зростання антигіпертензивної дії
Теразозин	Зменшення ефективності теразозину

Триамтерен	Небезпечна затримка калію. Ризик розвитку аритмії
Циклоспорин	Збільшується ризик розвитку гіперкаліємії (особливо на тлі ниркової недостатності). Може зростати рівень калію у крові
Епінефрин	Зменшення вазоконстрикторної дії

8.11. Інгібітори АПФ

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Інгібітори АПФ</i>	Анальгетики-антипіретики	Інгібітори АПФ Одночасне застосування є недоцільним, адже можливий розвиток різкої гіпотензії
	Антипсихотичні препарати	Одночасне застосування є недоцільним, адже можливий розвиток різкої гіпотензії
	Препарати загального знеболення	для Одночасне застосування є недоцільним, адже можливий розвиток різкої гіпотензії
	Снодійні седативні препарати	та Одночасне застосування є недоцільним, адже можливий розвиток різкої гіпотензії

8.12. Органічні нітрати

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Органічні нітрати</i>	<p>α- та β-адреноміметики</p> <p>Алкогільвмісні препарати</p> <p>Антагоністи кальцію</p> <p>Антигіпертинзивні препарати</p> <p>М-холіноблокатори</p> <p>Неселективні інгібітори зворотнього захоплення моноамінів</p>	<p>Органічні нітрати</p> <p>Можливе зменшення пресорної дії α- та β-адреноміметиків</p> <p>Потенціація коронаророзширюючої дії органічних нітратів</p> <p>Одночасне застосування призводить до посилення антиангінальної дії органічних нітратів</p> <p>Одночасне застосування призводить до появи вираженої гіпотензії. Потенціюються коронаророзширюючі ефекти органічних нітратів</p> <p>Можливе різке підвищення внутрішньо очного тиску</p> <p>Посилення гіпотензивної дії органічних нітратів</p>

8.13. Серцеві глікозиди

Фармакологічна група	Фармакологічна група	Взаємодія (рекомендації, примітки)
<i>Серцеві глікозиди</i>	α - адреноміметики	Серцеві глікозиди Розвиток порушень серцевого ритму (!!! необхідний контроль ЕКГ)
	β -адреноміметики	Збільшення токсичності серцевих глікозидів (!!! необхідний контроль ЕКГ)
	Антагоністи гістамінових рецепторів	H2 Можливе підвищення концентрації серцевих глікозидів у крові (!!! потрібна корекція дози серцевих глікозидів)
	Антиаритмічні препарати	Може виникнути брадикардія
	Антигіпертензивні препарати	Зменшення швидкості виведення нирками серцевих глікозидів. Збільшення токсичності серцевих глікозидів
	Антитромботичні препарати	Зменшення дії антитромботичних препаратів
	Антихолінестеразні препарати	Може виникнути брадикардія
	α -адреноблокатори	Може виникнути аритмогенна дія серцевих глікозидів (нераціональна комбінація)
	β -	Спостерігається адитивна дія β -адреноблокаторів по

адреноблокатори	відношенню пригнічуючої дії на провідність серцевого м'язу. Гальмування передсердно-шлуночкової провідності у певних випадках може змінитися повною атріовентрикулярною блокадою. Також може виникнути брадикардія. Від'ємний вплив β -адреноблокаторів на силу серцевих скорочень та їх антиаритмічна дія під впливом серцевих глікозидів може зменшитися (необхідний постійний контроль частоти пульсу, АТ, ЕКГ)
Глюкокортикоїди для системного застосування	Гіпокаліємія, яка виникає в результаті тривалого застосування глюкокортикоїдів, може призвести до посилення побічних реакцій серцевих глікозидів
Діуретики	Слід застосовувати з обережністю у зв'язку із виведенням калію з організму, що призводить до підвищення токсичності серцевих глікозидів. Посилюється дія серцевих глікозидів (потрібна корекція дози серцевих глікозидів)
Інсулін та його аналоги	Посилюється дія серцевих глікозидів у зв'язку із гіпокаліємією, в результаті застосування інсулінів
Літію препарати	Посилення побічних реакцій препаратів літію
Препарати для йодтерапії	При одночасному застосуванні можливе зменшення ефективності серцевих глікозидів, оскільки їх виведення з організму пришвидшується, а чутливість серцевого м'язу до серцевих глікозидів зменшується

Препарати, містять калій	що	Зменшуються несприятливі ефекти серцевих глікозидів
Препарати, містять кальцій	що	Внутрішньовенне застосуванні препаратів кальцію пацієнтам, які отримують серцеві глікозиди небезпечно, оскільки це може призвести до тяжких порушень серцевого ритму
Саліцилова кислота та похідні	її	Збільшується толерантність до серцевих глікозидів
Послаблюючі засоби		Сповільнюється всмоктування серцевих глікозидів, що призводить до зменшення їх ефективності. Гіпокаліємія, яка виникає в результаті тривалого застосування послаблюючих засобів, може призвести до посилення токсичних ефектів серцевих глікозидів
Спазмолітики		Можливе порушення серцевого ритму. Збільшення токсичності серцевих глікозидів
Фенотіазіну похідні		Зменшується позитивний ізотропний ефект серцевих глікозидів, оскільки похідним фенотіазіну властива виражена хінідиноподібна дія

* [5].

Результати взаємодії окремих лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему з іншими препаратами*

9.1. Взаємодія дигоксину з іншими ліками

9.1.1. Препарати, що впливають на всмоктування або біодоступність дигоксину

Назва препарату	Середня величина взаємодії, % 1	Механізм взаємодії	Зміна дози, що рекомендується
Антациди	-25	Невідомий; адсорбція дигоксину (?)	Приймати дигоксин за 1 -2 г до прийому антацидів
Каолін - пектин	20-30	Адсорбція дигоксину	Приймати дигоксин за 1 -2 г до прийому каолін-пектину
Холестирамін	-30	Фізичне зв'язування зі смолою	Уникати одночасного застосування, призначаючи холестирамін 2 рази в день через 8 г після дигоксину
Метоклопрамід	-25	↓ біодоступності за рахунок впливу на моторику кишечника	↑ (?) Призначати дигоксин у вигляді еліксиру
Пропантелін	+25	↑ біодоступності за рахунок впливу на моторику кишечника	↓ (?) Призначати дигоксин у вигляді еліксиру

Сульфасалазин	-20	↓ біодоступності	
Еритроміцин або тетрациклін ²	+43 до+150	↑ біодоступності за рахунок інактивації кишкової флори	Вимірювання концентрації дигоксину в сироватці при використанні паралельно з ним зазначених антибіотиків
Неоміцин	-28	↓ біодоступності	Вимірюванняювати концентрації дигоксину в сироватці
Хіміо– терапевтичні засоби	-50	↓ біодоступності за рахунок ушкодження слизової оболонки кишечника	Вимірюванняювати концентрацію дигоксину в сироватці

9.1.2. Препарати, що перешкоджають виведенню дигоксину

Назва препарату	Середня величина взаємодії, % 1	Механізм взаємодії	Зміна дози, що рекомендується
Аміодарон	-(-100	Зменшення ниркового та загального кліренсу дигоксину	Наполовину знизити дозу дигоксину

Циклоспорин	+50	Зменшення об'єму розподілу й плазмового кліренсу	Наполовину знизити дозу дигоксину
Індометацин	+ 50	Зменшення клубочкової фільтрації	Наполовину або на одну чверть знизити дозу дигоксину
Пропафенон	+20 до +80	Зменшення нениркового кліренсу дигоксину	Наполовину або на одну чверть знизити дозу дигоксину
Хінідин	+100	Зменшення (?) адсорбційного об'єму розподілу. Зменшення ниркового та у цілому по організму кліренсу дигоксину	Наполовину знизити дозу дигоксину
Хінін	+75	Зменшення ниркового кліренсу дигоксину	Наполовину знизити дозу дигоксину
Верапамил	+75	Зменшення ниркового та у цілому по організму кліренсу дигоксину	Наполовину знизити дозу дигоксину

¹ Для досліджень із однією дозою величина очікуваної зміни концентрації дигоксину в сироватці оцінювалася на підставі фармакологічних даних, особливо кліренсу з організму в цілому.

² Очікувана ймовірність виникнення 10% - в осіб зі значним перетворенням дигоксину в дигідропохідні в кишечнику.

³ Взаємодія тільки в недоношених немовлят.

9.2. Наслідки взаємодії антиаритмічних препаратів з іншими лікарськими засобами, що призводять до виникнення побічних ефектів

Назва препарату	Рівень препарату в плазмі зменшується	Рівень препарату в плазмі збільшується	Збільшує рівень у плазмі або ефект препаратів	Зменшує рівень у плазмі або ефект препаратів
Клас 1А				
Хінідин	Аміодарон	Фенобарбітал Фенітоїн Рифампіцин	Антихолінергічні засоби Варфарин Дигоксин	
Прокаїнамід	Аміодарон Триметоприм	Етанол		

	Циметидин			
Дизопірамід		фенобарбітал Фенітоїн Рифампіцин		
Клас ІВ				
Лідокаїн	Пропранолол Метопролол Циметидин	Фенобарбітал		
Мексилетин	Циметидин, Хлорамфенікол Ізоніазид	Фенітоїн Фенобарбітал Рифампін	Теофілін Лідокаїн Фенітоїн	
Фенітоїн	Циметидин Ізоніазид Сульфаніламід Аміодарон	Теофілін	Теофілін Хінідин Дизопірамід Лідокаїн Мексилетин	
Клас 1С				
Флекаїнід	Аміодарон Циметидин Пропранолол Хінідин		Дигоксин	
Пропафенон	Циметидин Хінідин	Фенобарбітал Фенітоїн	Дигоксин Пропранолол	

		Рифампин	Метопролол Теофілін Циклоспорин Дезипрамін Варфарин	
Морацизин	Циметидин			Теофілін
Клас III				
Аміодарон			Варфарин Дигоксин Препарати I класу β -блокатори Кальцієві блокатори	
Соталол			Препарати I A ¹ класу Кальцієві- блокатори	
Ібутилід			Препарати I A ¹ класу	

¹Збільшення ризику тахіаритмії

9.3. Взаємодія лікарських засобів з β - адреноблокаторами, що викликають побічні дії

Назва фармакологічної групи або препарату	Можливі реакції	Запобіжні заходи
Антидіабетичні препарати	Зміна глікемії, гіпертензія	Спостерігати за зміненою діабетичною реакцією
Антагоністи Ca^{++}	Брадикардія, гипотензія, зниження скоротливої активності міокарда, АВ-блокада	Не можна використовувати
Клонідин	Гіпертензія після відміни клонідину	Спостерігати за гіпертензивною реакцією. Відмінити β -блокатори перед відміною клонідину
Серцеві глікозиди	Брадикардія	Спостерігати за реакцією пацієнта. Можливий больовий приступ у пацієнтів з ненормальною функцією шлуночків
Епінефрин	Гіпертензія, брадикардія	Призначати епінефрин обережно. Використовувати тільки кардіоселективні β -блокатори
Глюкагон	Інгібування гіперглікемічного ефекту	Контроль за рівнем цукру в крові

Індометацин	Інгібування анти-гіпертензивної реакції на β -блокатори	Контроль за рівнем цукру в крові
Ізопротеренол	Взаємне інгібування	Уникати використовувати разом або надавати перевагу кардіоселективним β -блокаторам
Леводопа	Антагонізм гіпотензивного і позитивного інотропного ефектів леводопи	Спостерігати за зміненою реакцією; взаємодія може мати сприятливі результати
Метилдопа	Гіпертензія під час стресу	Попереджати розвиток гіпертензивних реакцій
Інгібітори MAO	Точно невідомі	Невідомі
Фенотіазини	Посилення гіпотензивного ефекту	Спостерігати за зміненою реакцією, особливо при застосуванні вищих доз фенотіазину
Хінідин	Посилення серцевих депресивних ефектів	Контролювати скоротливу і провідну функції серця
Резерпін	Надмірна симпатична блокада	Спостерігати за реакцією у хірургічних хворих, особливо при застосуванні великих доз пропранолола
Фенітоїн	Посилення серцевих депресантних ефектів	Призначати внутрішньовенно фенітоїн з великою обережністю
Тубокурарин	Зміна нейрому-скульної	Спостерігати за реакцією хірургічних

	блокади	хворих, особливо при застосуванні великих доз пропранололу
--	---------	--

9.4. Побічні реакції серцево-судинних засобів, які застосовують внутрішньовенно з метою купірування шоку

Назва препарату	Побічні реакції
Амринон	Тромбоцитопенія, нудота й блювання, токсичний вплив на печінку, порушення серцевого ритму
Добутамін	Порушення серцевого ритму, нудота, головні болі
Доапамін	Порушення ритму серця, гангрена кінцівок
Норепінефрин	Порушення серцевого ритму, гострий некроз каналців, гангрена кінцівок
Мілринон	Надшлуночкові та шлуночкові порушення ритму, головні болі

9.5. Порівняльна оцінка побічних реакцій, які виникають при медичному застосуванні антиагрегантів, антикоагулянтів і тромболітичних лікарських засобів

Назва препарату	Побічні реакції	Протипоказання
Антиагреганти		
Ацетилсаліцилова	Подразнююча дія на ШКТ	Алергія, активна кровотеча з ШКТ

кислота		
Тиклопідин	Нейтропенія (агранулоцитоз), подразнення ШКТ, шкірні висипання	
Дипіридамо́л	Запаморочення, біль в животі, головні болі, шкірні висипання	
Антикоагулянти		
Гепарин	Кровотеча, гіперкаліємія, остеопороз, тромбоцитопенія, іноді з артеріальним тромбозом, некроз шкіри, реакції гіперчутливості	Активна кровотеча, важкі захворювання печінки або нирок, геморагічний діатез, недавня операція органів сечостатевої системи, нервової системі, суглобів, важка гіпертен-зія, внутрішньочерепний патологічний процес
Гепаринів з низькою молекулярною масою		
Декстран з низькою молекулярною масою	Гіперчутливість	
Варфарин	Кровотеча, некроз шкіри, «пурпурні пальці стоп»	Див. гепарин Крім того, важка травма, недотримання режиму прийому препарату, перший

		триместр вагітності
Тромболітичні лікарські засоби		
Стрептокіназа	Кровотеча, алергія, лихоманка, утворення антитіл	Алергія, використання стрептокінази протягом попередніх 9 місяців, активна кровотеча, нещодавні захворювання серцево-судинної системи, внутрішньочерепний патологічний процес, тривале проведення серцево-легеневих реанімаційних заходів, тяжка рефрактерна гіпертензія, недавнє велике хірургічне втручання чи кровотеча
Антистреплаза	Див. стрептокіназа	Див. стрептокіназа
Альтеплаза	Кровотеча	Див. стрептокіназа, за виключенням відсутності алергії і утворення антитіл
Урокиназа	Кровотеча	Див. стрептокіназа, за виключенням відсутності алергії і утворення антитіл

* [11].

Представлені вище дані свідчать про те, що застосування в практичній кардіології величезного арсеналу лікарських засобів різних фармакологічних і фармакотерапевтичних груп у різних клінічних ситуаціях вимагає уваги до питань безпеки при медичному застосуванні препаратів, включених у загальноприйняті сучасні стандарти чи протоколи лікування й рідко застосовуваних, однак тих, що призводять до різних за клінічними проявами побічних реакцій.

У будь-якому разі, при призначенні терапії та застосовуючи лікарські засоби, лікар повинен керуватися двома основними постулатами:

1. Необхідністю досягнення максимально позитивного та оптимального ефекту.

2. Уникнення негативних наслідків фармакотерапії.

Дотримуючись зазначених вище принципів, можна розраховувати на те, що проведена фармакотерапія буде раціональною і матиме, поруч з іншими лікувально-профілактичними заходами, позитивний вплив на якість життя пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неприятливі побічні реакції й контроль безпеки ліків. Посібник з фармнаконагляду. – М.: „Когіто-Центр”, 2004. – 200 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. (2003) Як ми лікуємо хворих із серцевосудинними захворюваннями в реальній клінічній практиці. Тер. архів, 8:5-11.
3. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клінічна фармакінетика. Практика дозування ліків. Спецвыпуск серії «Рациональна фармакотерапія». Литера, Москва, 268 с.
4. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под.ред. А.П.Викторова, В.И.Мальцева, Ю.Б.Белоусова. – К.:МОРИОН, 2007. – 240с.
5. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В.Деримедведь, И.М.Перцев, Е.В.Шуванова, И.А.Зупанец, В.Н.Хоменко; под ред.. проф.. И.М.Перцева – Х.: Изд-во „Мегаполіс”, 2001. – 784с.
6. Катцунг Б.Г. (1998) Базисна клінічна фармакологія. В 2 т., т. 1. Пер. с англ. Біном-Невський Діалект, Москва - Санкт-Петербург, 608 с.
7. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М. Дж. (2002) Клінічна фармакологія. Пер. з англ. Медицина, Москва, 680 с.
8. Марцевич С.Ю. Рефрактерность к антиангинальным препаратам и развитие толерантности к ним у больных ишемической болезнью сердца. Способы выявления. Клиническая значимость. Возможность предупреждения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
9. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутишенко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов:

- рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм – обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2003; 2: 53–7.
10. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н.Коваленко.–.МОРИОН.2008.–1424 с.
 11. Справочник по побочным действиям лекарственных средств. Составители: Рахимов К.Д., Пальгова Л.К., Алёнова А.Х., Зординова К.А., Курманова Б.С. – Алматы, 2004 – 224с.
 12. Фармакологія: Підручник /І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; за ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
 13. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. (общ. ред.) (2002) Рациональна фармакотерапія серцево-судинних захворювань. Керівництво для практикуючих лікарів. Литература, Москва, 972 с.
 14. Чекман І.С. Осложнения фармакотерапии. – К.:Здоров'я, 1980. – 236с.
 15. Чекман І.С. Основные механизмы взаимодействия лекарственных средств. В книге «Рецептурный справочник врача».– К.: Здоров'я. – 2003. – 1194 с.
 16. Чекман І.С., Боберьев В.М., Горчакова Н.О. Фармакологія. Підручник для студентів стоматологічних факультетів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 480 с.
 17. Martsevich SY, Koutishenko N, Metelitsa VI. Withdrawal effects of antianginal therapy: comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine. Int J Cardiol 1998; 64: 137–44.

