

**МОЗ України
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології**

**Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О.,
Самура Т.О.**

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

(Змістовний модуль 3, VIII семестр)

Навчально-методичний посібник для підготовки до практичних занять для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету спеціальності «Фармація»

Запоріжжя – 2018

УДК 615.2(075.8)

Ф 24

Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ

та рекомендовано для використання в освітньому процесі

(протокол №__ від «__» _____ 2018 р.)

Автори:

Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Самура Т.О.

Рецензенти:

І. М. Фуштей - д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи ДЗ «ЗМАПО»

С. Я. Доценко - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ;

Клінічна фармація. Змістовний модуль 3, VIII семестр: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. за-кладів. / О. В. Крайдашенко, О.О. Свинтозельський, Т.О. Самура – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2018. – 103 с

У навчально – методичному посібнику, відповідно до програми з клінічної фармції, на сучасному рівні представлені основні симптоми й синдроми патології серцево-судинної системи, «загрозливі» симптоми, які потребують корекції лікаря, етіологія, патогенез і клінічна картина захворювань серцево-судинної системи, сучасні підходи до медикаментозного лікування і профілактики цих патологічних станів. Дана порівняльна характеристика і клінічна фармакологія сучасних лікарських засобів для корекції патології ССС. Посібник призначений для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, провізорів, клінічних провізорів, фармацевтів.

©Колектив авторів, 2018.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

ЗМІСТ

Введення.	4
1. Клінічна фармація в кардіології. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях серцево-судинної системи.	5
1.1. Атеросклероз	9
1.2. Ішемічна хвороба серця	11
1.3. Артеріальна гіпертензія	13
1.4. Гіпертонічна криза	17
1.5. Хронічна серцева недостатність	19
1.6. Порушення ритму	24
2. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.	36
2.1. Нітрати	39
2.2. Бета-адреноблокатори	41
2.3. Блокатори кальцієвих каналів	43
2.4. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	45
2.5. Статини	48
3. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування гіпертонічної хвороби.	55
3.1. Діуретики	56
3.1.1. Сильнодіючі (петльові) діуретики.	58
3.1.2. Тіазидні та сульфамідні діуретини	59
3.1.3. Інгібітори карбоангідрази.	60
3.1.4. Калійзберігаючі діуретики	60
3.1.5. Інші калійзберігаючі діуретики	61
3.1.6. Антагоністи вазопресину	61
3.2. Бета-адреноблокатори	62
3.3. Антагоністи кальцію	65
3.4. Інгібітори АПФ	67
3.5. Блокатори рецепторів АТІІ	69
3.6. Блокатори альфа 1-адренорецепторів.	70
3.7. Агоністи імідазолінових рецепторів	72
3.8. Алкалоїди раувольфії.	73
3.9. Центральні альфа 2-агоністи.	74
3.10. Прямі вазодилататори.	75
3.11. Прямі інгібітори реніну.	76
3.12. Медикаментозна терапія гіпертонічних кризів	77
4. Клінічна фармація в кардіології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування хронічної серцевої недостатності, порушень ритму серця.	84
Література	102

ВВЕДЕННЯ

Стратегічним напрямом розвитку охорони здоров'я в усьому світі є спрямування всіх галузей медицини на потреби пацієнта. Це положення закріплене в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і лежить в основі Програми дій з основних лікарських препаратів, затвердженої Європейським регіональним бюро ВООЗ.

За цією стратегією докорінно змінюється роль фармацевта в системі охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності є не стільки збільшення асортименту і якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності та безпеки лікарської терапії конкретного хворого. Для здійснення цієї мети Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) зобов'язує всіх практикуючих фармацевтів забезпечити кожному хворому належну якість фармацевтичної опіки.

Поняття "фармацевтична опіка" означає в першу чергу залучення фармацевта разом з лікарем до активної діяльності для збереження здоров'я і запобігання захворюваності населення. Фармацевт зобов'язаний і на нього покладається обов'язок забезпечити пацієнта не тільки якісними ліками і виробами медичного призначення, але й сприяти їхньому раціональному використанню. Для цього фармацевт повинен надати хворому повну інформацію про ліки, лікарські форми й особливості їх застосування, вплив на фармакодинамічні ефекти препарату віку, статі, захворювань нирок, печінки тощо, взаємодію ліків з іншими лікарськими препаратами та їжею, можливий несприятливий вплив ліків на організм хворого.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки необхідно, щоб провізор володів достатнім обсягом медичних знань, що дозволять йому взаємодіяти з лікарем на рівні "рівноправного терапевтичного партнерства", проводити контрольну функцію з виявлення серед відвідувачів аптеки осіб із «загрозливими» симптомами, які потребують обов'язкового відвідування лікаря, надавати консультативну допомогу хворому при під час відпуску безрецептурних препаратів для самолікування.

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

ВВЕДЕННЯ

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є проблема серцево-судинних захворювань, що виявляється у високій захворюваності й смертності (перше місце, випереджаючи злоякісні новоутворення, інфекційні хвороби і різного роду нещасні випадки) в розвинених країнах світу.

Проблема лікування і профілактики є одним з основних напрямів в сучасній кардіології і клінічній фармації.

Грамотно консультувати лікаря і хворого з усіх питань, що стосується застосування лікарських засобів для лікування і профілактики ССЗ провізор може лише на основі знань основ внутрішніх хвороб, фармакотерапії, клінічної фармації і кардіології.

Все вищесказане визначає важливість даної проблеми для сучасного провізора.

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

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

сфункція лівого шлуночка, метаболічний ацидоз і бронхоспазм, зумовлений побічним впливом бета-адреноблокаторів.

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

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

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

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

Запаморочення – це неспецифічний симптом, який часто зустрічається при захворюваннях ССС і є наслідком порушення тону судин і розладів мозкового кровообігу. Він супроводжує артеріальну гіпер- чи гіпотензію, вади серця, аритмії. Хворим здається, що земля «втікає з-під ніг». Частими причинами запаморочень може бути прийом вазодилататорів (більшість антиангінальних), діуретиків (за рахунок зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК); у даних випадках запаморочення носить постуральний (ортостатичний) характер.

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

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

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

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

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

Механізми порушення ритму серця полягають:

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

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

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

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

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

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

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

1.1. АТЕРОСКЛЕРОЗ

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

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

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

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

Існує три гіпотези, що пояснюють виникнення атеросклерозу:

- *ліпідна* - припускають, що залишки ліпопротеїнів (ЛП), багатих триглі-

церидами (ТГ), захоплюються макрофагами. Це призводить до формування ранніх проявів атеросклерозного процесу (стадія ліпідних смужок). Тривале перебування ЛП в ендотелії супроводжується пошкодженням цих клітин, що в свою чергу приводить до відкладення ліпідів в позаклітинному просторі. Пошкодження ендотелію і подальше прогресування атеросклерозних змін сприяє утворенню фіброзної бляшки;

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

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

Фенотипи гіпердіпідемій:

- I (частота до 1%) – дуже високий зміст ТГ із-за збільшення концентрації хіломікронів;
- IIa (частота до 10%) – високий вміст ХС в ЛПНЩ;
- IIb (частота до 40%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПНЩ і ЛПДНЩ;
- III (частота до 1%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПНЩ і ЛПВЩ;
- IV (частота до 45%) – високий вміст ТГ в ЛПДНЩ;
- V (частота до 5%) – високий вміст ТГ і ХС в ЛПДНЩ і хіломікронах.

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

При враженні артерій мозку виникають транзиторні ішемічні атаки або інсульт.

Враження артерій нижніх кінцівок призводить до перемежаючої кульгавості і гангрени.

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

При враженні брижових артерій з'являються симптоми ішемії кишечника.

Позасудинні прояви атеросклерозного процесу:

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

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

Сенільна дуга – смужка жовтуватого кольору по краю рогівки

1.2. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ (ІХС)

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

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

КЛАСИФІКАЦІЯ ІХС

1. Раптова коронарна смерть

1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією.

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

2. Стенокардія

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

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

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

3. Нестабільна стенокардія

- 3.1. Стенокардія, яка виникла вперше.
- 3.2. Прогресуюча стенокардія.
- 3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб).

4. Гострий інфаркт міокарда

- 4.1. Гострий ІМ з наявністю патологічного зубця Q.
- 4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця Q.
- 4.3. Гострий субендокардіальний ІМ
- 4.4. Гострий ІМ (невизначений).
- 4.5. Рецидивуючий ІМ (від 3 до 28 діб).
- 4.6. Повторний ІМ (після 28 діб).
- 4.7. Гостра коронарна недостатність.

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

5. Кардіосклероз

- 5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

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

- 5.1.2. Аневризма серця хронічна.

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

6. Безбольова форма ішемічної хвороби серця

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

причина нестабільної стенокардії – розрив атеросклеротичної бляшки, що провокує утворення тромбу з неповним закриттям просвіту судини.

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

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

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

1.3. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

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

Розділяють:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клініка

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

Основні скарги

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

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

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

Обстеження хворого на артеріальну гіпертензію

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

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

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

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

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

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

При ехокардіографії спостерігається концентрична або ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

1.4. ГІПЕРТОНІЧНА КРИЗА

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

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

Ускладнення гіпертонічної хвороби та гіпертонічної кризи

Внаслідок тривалого перевантаження міокарда, особливо лівого шлуночка, зумовленого підвищенням артеріального тиску, може виникнути серцева недостатність. Нерідко вона проявляється гостро у вигляді нападів серцевої астми або набряку легень, частіше розвивається хронічна недостатність кровообігу. У піз-

ніх стадіях гіпертонічної хвороби, внаслідок розвитку дистрофічних змін у міокарді у хворих можуть спостерігатися симптоми недостатності правих відділів серця.

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

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

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

Ускладнення гіпертензивних кризів

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

Перебіг. Частіше гіпертонічна хвороба має повільно прогресуючий перебіг (доброякісна гіпертензія), рідше хвороба характеризується злоякісним швидко

прогресуючим перебігом (злюкисна гіпертензія). Злюкисна форма найчастіше зустрічається у людей молодого віку. Вона починається гостро і швидко прогресує та закінчується смертю протягом 2-3 років.

1.5. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

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

Найбільш частими причинами розвитку ХСН є:

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

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

ангіотензинова система (РАС), а також система передсердного натрійуретичного фактору.

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

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

У пацієнтів з ХСН можна виділити наступні симптоми:

Задишка – це (суб'єктивне сприйняття хворим) відчуття утруднення дихання або бракування повітря. Об'єктивним еквівалентом задишки слід вважати тахіпноє (почастішання дихання більше 18 в 1 хв), поверхнєве дихання, порушення регулярності дихання. На ранніх стадіях ХСН задишка спостерігається

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- II А стадія: окрім посилення тахікардії і задишки у хворого з'являються такі ознаки, як акроціаноз, застійні вологі хрипи в нижніх відділах обох легень, збільшення печінки, набряклість на стопах і щиколотках обох ніг. Всі ці явища

наростають в кінці дня, але зникають після нічного відпочинку.

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

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

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

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

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

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

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

1.6. ПОРУШЕННЯ РИТМУ

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

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

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

Найчастіше захворювання зустрічається у молодих жінок. Вважається, що захворюванню сприяє підвищення тонуусу симпатичної нервової системи.

Синусова брадикардія – зменшення частоти серцевого ритму нижче 60 ударів за хвилину. За своєю природою таке зменшення не є патологією, часто зустрічається у здорових людей, особливо добре тренуваних фізично. Але у ви-

падку якщо виявляються такі симптоми аритмії як запаморочення, задишка, по- темніння в очах, втрата свідомості її розцінюють як захворювання.

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

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

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

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

У разі припинення роботи синусового вузла включається захисна функція провідної системи, і імпульси генерує атріовентрикулярної вузол. При такій ро- боті провідної системи ритм серця сповільнюється, але повна дисфункція сину- сового вузла спостерігається дуже рідко, частіше він працює з тривалими перер- вами. Під час активації головного вузла, АВ-вузол не припиняє подавати імпу- льси і виникає значне почастищення ритму серця.

При цьому захворюванні часто синусова брадикардія поєднується з парок- сизмами тахісистолічних і ектопічних аритмій. Може проявлятися мерехтлива

аритмія, при роботі атріовентрикулярного вузла. У деяких випадках хворі не потребують лікування. Електрокардіостимуляції проводять тільки при ознаках порушення кровопостачання важливих для життя органів. Хворим протипоказані препарати, що застосовуються при тахікардії і брадикардії, так як при частій зміні ритму вони можуть посилювати компоненти синдрому.

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

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

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

Розрізняють **надшлуночкову** і **шлуночкову** пароксизмальні тахікардії в залежності від розташування вогнища генеруючого імпульси. Надшлуночкова пароксизмальна тахікардія виникає внаслідок то кисневого голодування серця, ендокринних порушень, порушення кількості електролітів у крові. Джерелом імпульсів стає атріовентрикулярний вузол. Симптоми аритмії в цьому випадку поля-

гають в частому серцебитті, неприємних відчуттях в грудях, які можуть переходити в задишку і болі в серці. У деяких випадках напад може бути викликаний порушенням роботи вегетативної нервової системи. При цьому відбувається підвищення артеріального тиску, озноб, відчуття браку повітря, грудки в горлі, рясне і часте сечовипускання після нападу. На звичайній кардіограмі такі напади бувають практично непомітними, через свою короткочасність.

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

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

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

Синоаурикулярна блокада – порушення проведення імпульсу від синусового вузла до передсердь, при якому виникає серцева пауза. Захворювання виникає внаслідок підвищеного тону блукаючого нерву або ураження синоаурикулярної області передсердь. Може спостерігатися у хворих з органічними змінами міокарда передсердь, але іноді виявляється і у здорових людей. Розрізняють

три ступені захворювання. Перша ступінь це уповільнення переходу імпульсу від вузла до передсердя, друга – блокування деяких імпульсів, і третя ступінь повне блокування імпульсів.

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

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

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

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

Атріовентрикулярна блокада – Порушення провідності атріовентрикулярного вузла, при якому затримується імпульс з передсердь у шлуночки. Розрізняють три ступені блокади, при цьому розділяючи другий ступінь на два підтипи. Окремо розглядається штучна АВ блокада. При першого ступеня проходження імпульсу сповільнюється, також як і при інших блокадах першого ступеня. При другого ступеня відбувається уповільнення проведення імпульсу з частковим блокуванням, що характеризується випаданням ритму серцевих скорочень. АВ блокаду типу Мобітц I спостерігають у спортсменів, при прийомі серцевих глікозидів, адреноблокаторів, антагоністів кальцію, клонідину, пропафенону, при ревматизмі, при міокардитах. АВ блокаду типу Мобітц II спостерігають на тлі

органічного ураження серця. Симптоми аритмії характеризуються нападами Морганьї-Адамса-Стокса, а також такими ж симптомами, як і синусова брадикардія. При третього ступеня відбувається повна блокада імпульсів, при якій передсердя і шлуночки скорочуються незалежно один від одного.

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

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

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

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

Порушення підвищує ризик утворення тромбів, які в свою чергу можуть бути причинами інсульту. Перехід пароксизмальної форми аритмії в постійну форму призводить до розвитку серцевої недостатності. Проявляється миготлива аритмія різким почастишанням серцебиття, відчуттям перебоїв у серці, загальною слабкістю, нестачею повітря, болями в грудях і панічним почуттям страху. Напади можуть проходити самостійно без прийому ліків і протягом декількох се-

кунд або хвилин, але часто вони можуть тривати досить довго і потребують медичної допомоги.

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

Порушення може носити характер нападів або бути постійним. Діагностика аритмії

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

Якщо не ЕКГ, ні холтерівське моніторування не фіксує захворювання, проводиться більш складна діагностика аритмії, при якій визначаються фактори, що викликають її виникнення. Це дає можливість визначити механізм її виникнення. До таких досліджень відносять черезстравохідною стимуляцією серця. Метод використовується при підозрі на синдром слабкості синусового вузла, для уточнення діагнозу і призначення правильного профілактичного лікування, при підозрі на синдром WPW, приховану коронарну недостатність, при неможливості діагностики ішемічної хвороби серця іншими методами. Дослідження полягає у нав'язуванні ритму через спеціалізований електрод, який вводиться подібно звичайному зонду і закріплюється в стравоході.

Також для виявлення аритмій проводять «тілт – тест». Він дозволяє ви-

явити причину непритомних станів. При проведенні тесту пацієнта з горизонтального положення приводять у вертикальне, з різною силою інтенсивності. Тест провокує непритомний стан, а проведений під час обстеження контроль серцевого ритму та рівня артеріального тиску дає можливість визначити причину втрати свідомості.

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

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

Ускладнення при аритмії

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

Раптова серцева смерть – природна смерть внаслідок патології серця. Цьому передують гостра симптоматика захворювання серця, втрата свідомості протягом години. Але при цьому час настання смерті несподіване.

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

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

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

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

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

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

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

1. Виникають після фізичної напруги.
2. Виникають після психо-емоційної напруги.
3. Виникають при зміні положення тіла.
4. Виникають після рясної їди.
5. Локалізуються за грудиною.
6. Ірадіюють в ліве плече.

7. Ірадіюють під ліву лопатку.
8. Носять колючий характер.
9. Носять стискаючий характер.
10. Супроводжуються відчуттям браку повітря.

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

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

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

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

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

1. Препарат для зняття нападу стенокардії _____

2. Препарат для профілактики нападів стенокардії _____

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

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

5. Препарат з антиангінальною, антигіпертензивною та антиаритмічною дією _____

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

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

- A. Амлодипін
- B. Сустан
- C. Ізосорбід мононітрат
- D. Нітросорбід
- E. Небіволол

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

- A. Кордарон
- B. Анаприлін
- C. Сустан
- D. Нітронг
- E. Нітрогліцерин

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

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

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

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

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

Патогенетична основа ІХС

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

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

Клінічна класифікація ІХС

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

Стенокардія – є основним клінічним симптомом ІХС, найбільш частою

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

Основні напрямки лікування стабільної стенокардії

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

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

Модифікація стилю життя

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

Реваскуляризація міокарда

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

Деякі препарати у лікуванні ІХС

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

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

		стю, цукровим діабетом, безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка
--	--	---

Медикаментозна терапія

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

2.1. НІТРАТИ

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

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

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

Органічні нітрати мають такі фармакологічні ефекти:

- знижують потребу міокарда в кисні (зменшують перед- і післянавантаження за рахунок розширення системних вен і артерій);
- збільшують і перерозподіляють коронарний кровотік на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження і усунення ішемічної контрактури міокарда);
- частково компенсують порушення ендотеліальної дисфункції в процесі вивільнення NO;

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

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

За тривалістю антиангінального ефекту і швидкістю його розвитку нітратами розподіляють на

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

2.2. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

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

Залежно від цього β -блокатори поділяють на групи.

- Кардіоселективні, які не мають внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол, небіволл).
- Кардіоселективні, які мають внутрішню симпатоміметичну активність

(ацебутолол, талінолол, целіпролол).

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

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

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

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

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

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

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

Ліпофільні β -адреноблокатори швидко і практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, але піддаються вираженому метаболізму в стінці кишкового і, особливо, в печінці, що, з одного боку у ряді випадків знижує їх біодоступність до 10-30, а з іншої - сприяє індивідуальним і міжіндивідуальним коливанням добових доз препаратів. Саме остання обставина диктує необхідність поступового підбору ефективної дози препарату, починаючи з мінімаль-

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

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

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

2.3. БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Блокатори кальцієвих каналів - неоднорідна група препаратів, що надають антигіпертензивну та антиангінальну дію. Основою фармакологічної активності

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

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

- Похідні фенілалкіламіну: верапаміл, девапаміл, Галлопаміл, тіропаміл, аніпаміл, тіапаміл і фаліпаміл.
- Похідні бензодіазепіну: дилтіазем і клентіазем.

- Дигідропіридинові антагоністи кальцію: амлодипін, исрадипин, манідипін, ніфедипін і так далі.

- Флунаризини: цинаризин.

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

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

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

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

2.4. ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Фармакологічна дія ІАПФ полягає у їх здатності пригнічувати активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту (або кінінази II) і, таким чином, впливі на функціональну активність ренін-ангіотензинової (РАС) і калікреїн-кінінової систем. Гальмуючи активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту, ІАПФ зменшують утворення ангіотензину II і, як результат, послаблюють основні серцево-судинні ефекти активації РАС, у тому числі артеріальну вазоконстрикцію і секрецію альдостерону. Гальмуючи активність кінінази II, інгібітори АПФ зменшують інактивацію брадикініну та інших кінінів і сприяють накопиченню цих

речовин у тканинах і крові. Кініни самостійно або через вивільнення простагландинів E2 і I2 приводять до судино-розширювальної та натрійуретичної дії. ІАПФ також, зменшуючи перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, приводять до підвищення вмісту ангіотензину I у крові і тканинах. Як наслідок, накопичення ангіотензину I сприяє підвищеному його перетворенню у ангіотензин-(1-7), що має вазодилатуючу і натрійуретичну дію.

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

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

Виділяють наступні гемодинамічні властивості ІАПФ:

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

У клінічній практиці єдиної класифікації не існує. Найбільш поширеною є хімічна класифікація ІАПФ, відповідно до якої препарати поділяють на чотири основні групи, залежно від хімічної групи в їх молекулі, відповідальної за взаємодію з активним центром АПФ:

- ІАПФ I покоління, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, піваллоприл, зофеноприл).

- ІАПФ II покоління, що містять карбоксиалкільну групу (еналаприл, лізиноприл, цілазаприл, раміприл, периндоприл, беназеприл, моексиприл).
- Інгібітори АПФ III покоління, що містять фосфінільну групу (фозиноприл, церонаприл).
- Інгібітори АПФ IV покоління, що містять гідроксамову групу (ідраприл).

Класифікація за активністю ІАПФ

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

Фармакокінетична класифікація ІАПФ

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

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

Клас II — ліпофільні проліки.

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

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

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

Клас III — гідрофільні препарати (елімінація переважно нирками) - лізиноприл, лібензаприл, церонаприл.

2.5. СТАТИНИ

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

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

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

Додаткові неліпідні механізми дії статинів отримали назву плейотропних.

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

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

II покоління: «Флувастатин».

III покоління: «Церивастатин», «Аторвастатин».

IV покоління: «Пітавастатин», «Розувастатин».

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

За походженням статини класифікуються :

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

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

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

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

карських засобів: нітрогліцерин, ізокет, метопролол, кардикет, ніфедипін, еналаприл, амлодипін, карведилол, тиклід, молсидомін, івабрадин, фраксипарін, атенолол, фенілін, гепарин, урокіназа, тіотриазолін, симвастатин, фенофібрат, аторвастатин, периндоприл.

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

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

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

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

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

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

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

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

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

- А. Синдром відміни на нітрати
- Б. Синдром відміни на бета-блокатори
- В. Розвиток інфаркта міокарда
- С. Розвиток толерантності до нітратів
- Д. Розвиток серцевої недостатності

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

- А. Зняття нападу стенокардії
- Б. Профілактика нападів стенокардії
- В. Гострий інфаркт міокарда

С. Синусова тахіаритмія

Д. Гостра серцева недостатність.

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

Діагноз: ІХС, постінфарктний кардіосклероз.

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

раз/день.

По 2 мл в/м 1 раз на день

6. Tab. «Panangin»

2. Tab. Norvask 0,05

По 1 таб. 3 рази на день

По 1 таб. 1 раз на день

7. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5

3. Tab. Nitroglycerini 0,0005

По ½ таб. 1 раз на день

По 1 таб. під язик

8. Tab. Propranololi 0,04

4. Tab. Sustac-forte 0,0064

По 1 таб. 4 рази в день

По 1 таб. 3 рази на день

9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2%-

5. Sol. Glucosi 5%-200 ml

1 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

По 1 мл в/м 1 раз на день

Insulini 5ED

10. Tab. Lovastatini 0,01

Внутрішньовенно крапельно 1

По 1 таб. 1 раз на день

Діагноз: ІХС, стенокардія напруги III функціональний клас.

1. Tab. Atenololi 0,05

По 1 таб. 3 рази на день

По 1 таб. 1 раз на день

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

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

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

По 1 мл 1 раз на день

8. Tab. «Enap» 0,01

3. Sol. Euphyllini 2,4%

По 1 таб. 2 рази на день

По 5 мл 2 рази на день

9. Sol. Glucosi 5%-200 ml

4. Tab. Digoxini 0,00025

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

По 1 таб. 1 раз на день

Insulini 5ED

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

Внутрішньовенно крапельно 1

По 2 мл 1 раз на день

раз/день.

6. Tab. Nitrosorbidi 0,01

10. Tab. Ciprofibrati 0,1

По 1 таб. 1 раз на день

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

1. Tab. Nitrong forte 0,0065

По 1 таб. 3 рази на день

2. Tab. Anaprilini 0,04

По 1 таб. 4 рази на день

3. Tab. Nifedipini 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

4. Sol. Mannitoli 15%-400 ml

Внутрішньовенно крапельно

5. Tab. Hypothiazidi 0,025

По 1 таб. 1 раз в 3 дня

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

По 2 мл в/м 1 раз на день

7. Tab. «Asparcam»

По 1 таб. 3 рази на день

8. Benzylpenicillini natrii 1000000 ED

По 1000000 ЕД в/м 4 рази на день

9. Sol. Dibazoli 1%-2 ml

По 2 мол в/м 1 раз на день

10. Salbutamoli 10 ml

По 1 інгаляції 4 рази на день

ІV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ІХС, атеросклерозі.

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

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

ВВЕДЕННЯ

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

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

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

Все вищесказане визначає важливість проблеми ефективною і безпечною терапією артеріальної гіпертензії для сучасного провізора.

І. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Класифікація антигіпертезивних лікарських засобів.

Препарати першої лінії

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

Препарати другої лінії

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

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

3.1. ДІУРЕТИКИ

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

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

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

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

Досить висока антигіпертензивна активність салуретиків, зокрема тіазидних, стала приводом для використання їх як самостійних АГЛЗ. При недостатній ефективності такого лікування дозу діуретика збільшували. Такий підхід (монотерапія діуретиками) виявився нераціональним. Дані ряду досліджень показали, що високі

доза можуть підвищувати ризик раптової смерті. Втрата організмом Na^+ збуджує механізми, спрямовані на його утримання, тобто веде до активізації PAC, що спричиняє за собою зниження ефективності салуретиків. Відмічено, що менші дози салуретиків знижують АТ ефективніше, ніж високі. Для посилення антигіпертензивної дії салуретиків і запобігання їх побічним ефектам використовуються комбінації з іншими ЛЗ.

3.1.1. Сильнодіючі (петльові) діуретики.

Фуросемід, Торасемід, Етакринова кислота, Буметанід, Піретанід

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

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

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

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

Високі дози петльових діуретиків можуть блокувати транспорт електролітів у багатьох тканинах, але клінічне значення має порушення електролітного складу

ендолімфи внутрішнього вуха, що проявляється в ототоксичності. При тривалому прийомі петльових діуретиків може виникати дефіцит в організмі калію і натрію. Слід враховувати також, що при одночасному застосуванні цих діуретиків з глюкозознижувачими засобами, включаючи інсулін, можливе зниження їх ефективності.

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

3.1.2. Тіазидні та сульфамідні діуретини

Гідрохлортіазид, Клопамід, Хлорталідон, Индапамід, Ксіпамід

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

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

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики інгібують транспортний білок, що забезпечує перенесення натрію та хлору в клітини каналцевого епітелію, внаслідок чого знижується реабсорбція цих іонів в дистальних відділах каналців. Деякі ЛЗ цієї групи мають слабку здатність пригнічувати карбоангідразу в проксимальному відділі каналців і підвищують екскрецію бікарбонатів і фосфатів. Підвищення концентрації натрію в системі збиральних трубочок стимулює його обмін на калій, що призводить до підвищення втрат калію. Одноразовий прийом ЛЗ підвищує, а регулярний знижує екскрецію сечової кислоти. Тіазидні і тіазидоподібні діуретики ви-

кликають слабку магнійурію, яка при тривалому прийомі діуретиків може мати клінічне значення, особливо у літніх хворих. При регулярному прийомі препаратів спостерігається зниження екскреції кальцію.

3.1.3. Інгібітори карбоангідази.

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

3.1.4. Калійзберігаючі діуретики

Антагоністи альдостерону: Спіронолактон , Еплеренон

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

Механізм дії: еплеренону є відносно селективним у зв'язуванні рекомбінантних мінералокортикоїдних рецепторів людини у порівнянні зі зв'язуванням рекомбінантних глюкокортикоїдних, прогестеронових та андрогенних рецепторів. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що бере участь у регуляції артеріального тиску.

ску і розвитку серцево-судинних захворювань. Еплеренон викликає тривале збільшення рівнів реніну та альдостерону в плазмі, що пов'язано із регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного зв'язку. Однак підвищення активності реніну в плазмі та рівнів циркулюючого альдостерону не позначається на впливі еплеренону на артеріальний тиск. Еплеренон гальмує розвиток серцевої недостатності (СН) як ішемічної, так і не ішемічної природи. Незалежно від зниження артеріального тиску еплеренон не впливає на діастолічну та систолічну функцію серця та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Еплеренон не впливає на частоту серцевих скорочень, довжину інтервалів QRS, PR або QT.

3.1.5. Інші калійзберігаючи діуретики

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

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

3.1.6. Антагоністи вазопресину

Антагоністи V_2 -рецепторів вазопресину можуть розглядатися як новий клас діуретиків, що є «акваретиками», на відміну від фуросеміду – «салуретику». З часом осмотичні зміни спричиняють незначну екскрецію натрію, проте домінуючим

ефектом залишається екскреція води. При цьому не відбувається змін інших електролітів та меншої стимуляції реніну, альдостерону і катехоламінів на відміну від ефектів фуросеміду при порівнянному діурезі. Представники цієї групи толваптан (SAMSCA) та кониваптан (VAPRISOL) на цей час в Україні не мають державної реєстрації.

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

3.2. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

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

З клініко - фармакологічної точки зору також велике значення має характеристика БАБ як речовин, що володіють або не мають власної симпатоміметичної активності. Під власною симпатоміметичною активністю БАБ розуміється їх здатність не лише блокувати, але і активувати бета-адренорецептори (частковий агонізм). Власна симпатоміметична активність БАБ значно поступається адреноміметичній дії ендогенного медіатора НА. В той же час, завдяки цій активності деякі

БАБ не проявляють вираженої кардіодепресивної дії, мають меншу здатність викликати бронхоспазм і брадикардію. Раніше ця властивість БАБ розглядалася як корисна, оскільки вважалося, що воно дозволить зменшити депресивний вплив БАБ на ССС, а БАБ зі ВСА прогнозувалося велике майбутнє. Згодом виявилось, що саме можливість блокади бета-адренорецепторів лежить в основі позитивного впливу БАБ на прогноз захворювання, наявність же ВСА перешкоджає цій дії. Результати клінічних досліджень підтвердили, що БАБ зі ВСА набагато менш ефективні, чим БАБ без ВСА і нині БАБ з ВСА використовуються обмежено.

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

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

Механізм антигіпертензивної дії БАБ неоднозначний. Лікарські речовини цієї групи, що не мають власної симпатоміметичної активності, зменшують частоту серцевих скорочень (на 10-30%), а також скоротність міокарду. В результаті цього зменшується сердечний викид. Ймовірно, зменшення сердечного викиду не є єдиним механізмом, що забезпечує БАБ антигіпертензивна дія. Зниження АТ при застосуванні пропранололу розвивається багато пізніше, ніж зменшення сердечного викиду. В той же час, БАБ, що не мають кардіодепресивної дії (піндолол, окспренолол, ацебутолол), серцевий викид практично не зменшують, але також мають антигіпертензивну дію.

У початковий період застосування БАБ ЗПОС підвищується за рахунок вазоконстрикції, обумовленої пригніченням вазодилатації, що реалізовується через

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

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

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

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

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

Бета1-адреноблокатори (кардіоселективні) з власною симпатоміметичною активністю. Ацебутолол

Бета1- і бета2-адреноблокатори (кардіонеселективні) з α 1-адреноблокуючою активністю. Карведілол

Бета1-адреноблокатори (кардіоселективні) з вазодилатуючою активністю. Небіволол

3.3. АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ

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

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

В результаті зменшення змісту вільних іонів кальцію в гладких м'язах стінки посудин при використанні АК відбувається відокремлення електромеханічного сполучення. Знижується кальцій-залежний тонус, усуваються спастичні скорочення і спазм судин. Розслаблення гладких м'язів резистивних судин системного кровообігу сприяє зниженню ЗПОС і, отже, зниженню АТ, при цьому підвищується приплив крові до життєво важливих органів - серця, головного мозку, нирок. Гіпотензивний ефект поєднується з помірним натрійуретичним і діуретичним ефектами, що призводить до додаткового зниження судинного опору і об'єму циркулюючої крові. Крім того, антагоністи кальцію позитивно впливають на морфологічні зміни в судинах і інших органах-мішенях АГ.

В результаті зниження АТ АК можуть чинять тригерний вплив на РААС і САС, що призводить до розвитку побічних ефектів. Особливо це властиво короткодіючим формам ніфедипіну (не рекомендовані для планової терапії АГ). Сьогодні

створені лікарські форми дигідропіридинів пролонгованої дії, які, завдяки повільному збільшенню плазмової концентрації, не викликають активації контррегуляторних механізмів і краще переносяться хворими. Нефропротективний ефект АК базується на усуненні вазоконстрикції ниркових судин і підвищенні ниркового кровотоку. Крім того, АК збільшують швидкість клубочкової фільтрації.

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

Подібна тканинна селективність антагоністів кальцію обумовлює різницю ефектів:

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

Класифікація АК побудована відповідно до відмінностей в хімічній структурі і тканинній селективності. До АК I покоління відносять звичайні пігулки і капсули ніфедипіну, Верапамілу і ділтіазему. АК II покоління представлені лікарськими формами пролонгованої дії ніфедипіну, верапамілу і ділтіазему, а також фелодипіном, нікардипіном, ісрадипіном, німодипіном, нісолдипіном, нітрендипіном. Нові похідні дигідропіридину - амлодипін і лацидипін відносять до III поколінняу АГ. Нові лікарські форми АГ представлені ретардованими пігулками або капсулами, пігулками з двофазним вивільненням лікарської речовини або лікарськими терапевтичними системами.

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

3.4. ІНГІБІТОРИ АПФ

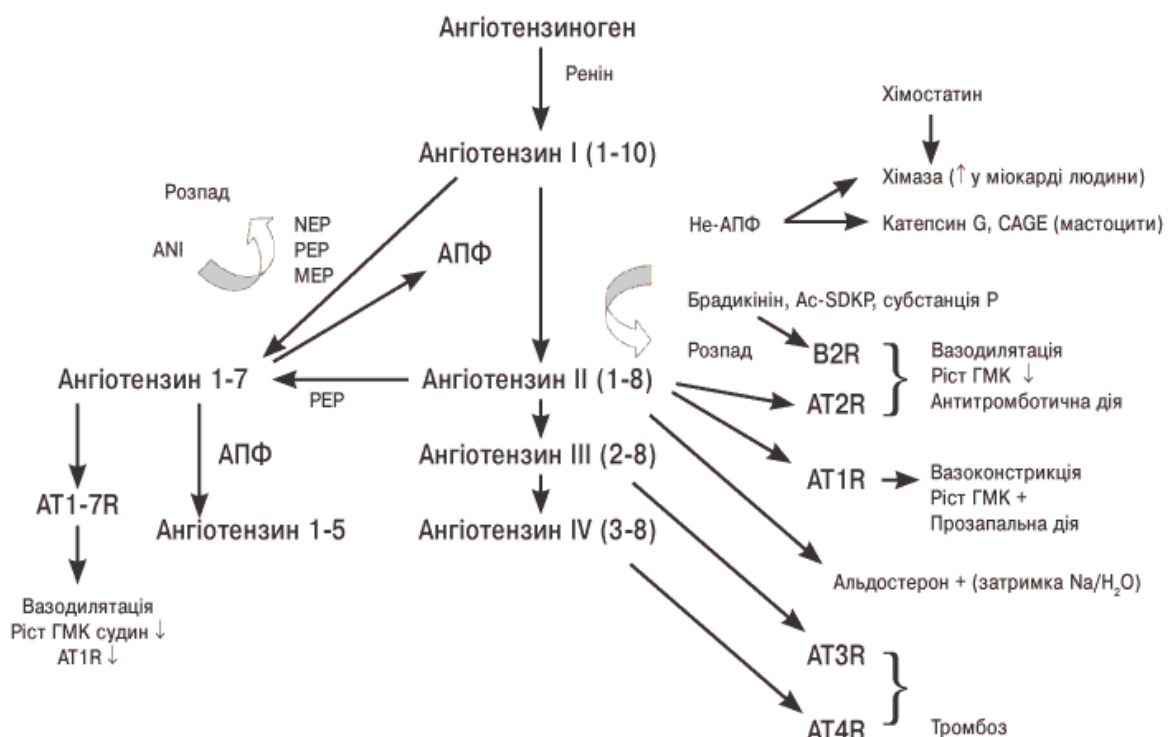
**Каптоприл, Еналаприл, Лізіноприл, Моексіприл, Періндоприл,
Раміприл, Спіраприл, Квінаприл, Цилазаприл**

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

Ренін-ангіотензинова система



ЕФЕКТИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ АНГІОТЕНЗИНУ



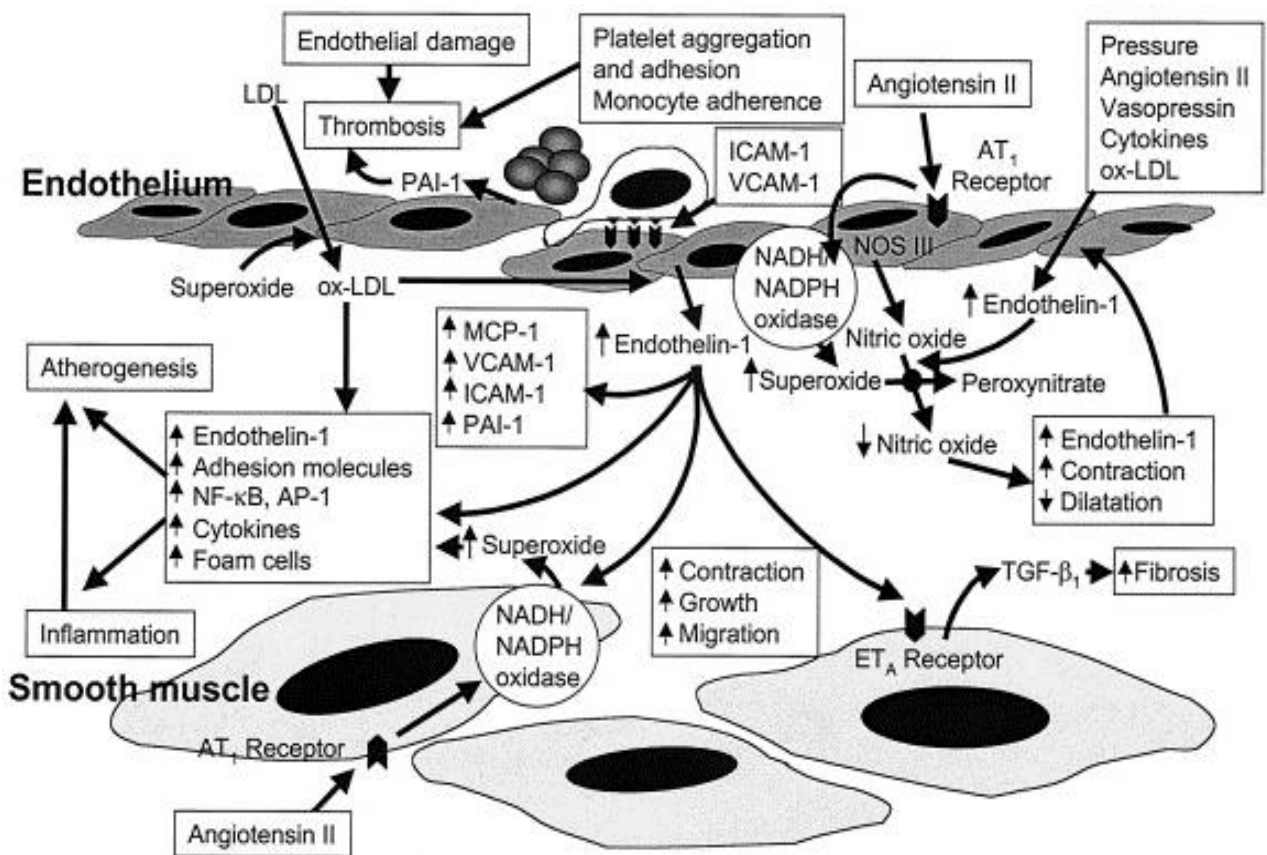
Важливо розуміти, що ІАПФ, за рахунок пригніблення активності останнього, сприяють зменшенню перетворення ангіотензину-І в АПІІ (тобто запобігає синтезу АПІІ). Це приводить до відокремлення ланцюжка Ренін-ангіотензин-альдостерон і зниженню впливу цього механізму підтримки високого АТ. Зменшення створення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

Протипоказаннями до призначення ІАПФ служать: двосторонні стенози ниркових артерій; стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки; важка ниркова недостатність стан після трансплантації нирки; виражена гіперкаліємія (більше 5,5 ммоль/л); виражена артеріальна гіпотонія (систоличне АТ нижче 90 мм рт. ст.); аортальний стеноз і інші перепони відтоку крові з лівого шлуночку; легенево-серцева недостатність; вагітність; період годування грудьми; дитячий вік; гематологічні порушення (порфірія, лейкопенія, важка анемія); індивідуальна гиперчутливість до препаратів цієї групи.

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

3.5. БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АТІІ

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



Вплив ангіотензину ІІ на клітини судин

Фармакокінетичні характеристики БРАІІ

Препарат	Эпросар-тан	Лозартан	Вальсар-тан	Ірбесар-тан	Кандесар-тан	Телмісар-тан
Проліки	-	+	-	-	+	-
Афінність	1000	1 000	20 000	8 500	10 000	3 000
Блокада рецепторів*	К	К	НК	НК	НК	НК
Біодоступність	13	33	25	60-80	42	43
Максимальна концентрація (г)	1-2	1/3-4	1-2	2	3-4	1-5
Р 450	-	+	-	+	+	-
Добова доза, мг	600	50-100	80-320	150-300	8-16	40-80
Елімінація нирки/печінка %	30/70	90/10	30/70	25/75	60/40	1/99

* конкурентна (К) або неконкурентна (НК)

Препарати другої лінії

3.6. БЛОКАТОРИ АЛЬФА1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ.

Празозин, Доксазозин, Тамсулозин, Теразозин.

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

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

- α_1 - рецептори, розташовані на постсинаптичній мембрані нейрона; беруть

участь у передачі сигналу за допомогою катехоламінів іншим нейронам або ефекторним клітинам, в тому числі гладком'язових клітин судин; активація цих рецепторів викликає вазоконстрикцію;

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

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

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

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

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

Особливості гіпотензивної дії α_1 -адреноблокаторів:

- відбувається розширення як резистивних, так і ємнісних судин; розширення венозних судин з депонуванням крові в вісцеральних венах може викликати постуральна гіпотензія на початку лікування або при будь-якому збільшенні дози препарату, особливо при призначенні швидкодіючого празозину;

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

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

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

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

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

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

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

3.7. АГОНІСТИ ІМІДАЗОЛІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (МОКСОНІДИН)

Агоністи імідазолінових рецепторів I підтипу.

Препарати клонідіноподібних антигіпертензивних препаратів центральної дії, що володіють високою селективністю відносно I-імідазолінових рецепторів. Основними представниками цього класу лікарських засобів є *моксонідин і рилменидин*.

Імідазолінові рецептори I підтипу локалізуються в ЦНС (в ядрах ретикуляр-

ної формації, ростральної вентролатеральної області довгастого мозку), їх активація до збільшення синтезу арахідонової кислоти та інгібіції Na^+/H^+ іонообмінних каналів. Припускають, що імідазолінові рецептори належать до сімейства нейроцітокінових рецепторів. Активація центральних I_1 -рецепторів призводить до зниження артеріального тиску і зменшення частоти серцевих скорочень, внаслідок центрального переважно впливу на периферичну симпатичну нервову систему. Рилменидин і моксонідин мають високу селективність відносно I_1 -рецепторів. Їх афінність до I_1 -рецепторів більш ніж в 100 разів перевершує спорідненість до α_2 -адренорецепторів. Для обох ліків характерний виражений гіпотензивний ефект, іноді супроводжується незначним седативним дією. Гіпотензивна дія агоністів імідазолінових рецепторів і викликаного ними зниження периферичного судинного опору пов'язані з їх вираженою периферичною симпатолітичною активністю. При цьому стимуляція I_1 -рецепторів викликає лише незначне зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Показано, що брадикардія при застосуванні клонідину більшою мірою пов'язана зі стимуляцією α -адренорецепторів.

3.8. АЛКАЛОЇДИ РАУВОЛЬФІЇ.

Одним з представників цієї групи є Резерпін – алкалоїд раувольфії з нейрорептичною та гіпотензивною діями. Належить до групи лікарських засобів, які блокують адренергічні нейрони. Механізм дії полягає у здатності препарату виснажувати тканинні запаси біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) в центральній нервовій системі (структурах кортико-гіпоталамічного центру, особливо задньої частини гіпоталамусу), одночасно запаси норадреналіну зменшуються також в адренергічних нервових закінченнях, в судинній стінці, міокарді, мозковій речовині надниркових залоз. Для відновлення запасів катехоламінів потрібно 2-4 тижні. Вплив резерпіну безпосередньо на катехоламіни пов'язано з блокадою взаємодії їх з АТФ і магнієм на етапі перетворення дофаміну в норадреналін, порушенням механізму депонування останнього, що призводить до блокади адренергічної передачі в цілому. Резерпін перешкоджає захопленню та накопиченню катехоламінів і серотоніну в центральній та периферичній нервовій сис-

темі, спричиняє рефлекторну ваготонію. Розширює кровоносні судини, уповільнює частоту серцевих скорочень і спричиняє тривале зниження артеріального тиску.

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

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

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

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

3.9. ЦЕНТРАЛЬНІ АЛЬФА 2-АГОНИСТИ.

Клонідин (клофелін), метилдофа (допегіт), гуанфацин

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

Метилдофа - Препарат, що діє на центральні механізми регуляції артеріального тиску. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр; метаболізується з утворенням альфа-метилнорадреналіну, що в центральній нервовій системі стимулює постсинаптичні альфа-адренорецептори нейронів стовбура мозку, що призводить

до пригнічення вазомоторного центру. Гіпотензивний ефект при довгостроковому прийомі препарату пов'язаний в основному із зниженням загального периферичного опору судин. Хвилинний об'єм крові змінює мало. Підвищує швидкість клубочкової фільтрації та нирковий кровообіг, знижує рівень реніну в плазмі крові. Викликає також помірне зменшення серцевого викиду та частоти серцевих скорочень. Дія препарату проявляється через 2 години після застосування та триває 24 – 48 годин.

3.10. ПРЯМІ ВАЗОДИЛЯТОРИ.

Гідралазин, міноксидил.

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

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

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

Під впливом периферичної вазодилатації і зниження артеріального тиску стимулюються барорецептори судин, що призводить до підвищення симпатичної активності і проявляється збільшенням частоти скорочень серця, ударного об'єму і серцевого викиду. Ця реакція доповнюється підвищенням вивільнення реніну у відповідь на симпатичну стимуляцію і зниження артеріального тиску, а значить відбувається затримка натрію і збільшення об'єму рідини. Активація контррегуляторних механізмів при використанні прямих вазодилаторів в режимі монотерапії викликає розвиток тахіфілаксії з швидким зниженням їх гіпотензивного ефекту. Крім

того, тривала терапія прямими вазодилататорами супроводжується збільшенням гіпертрофії лівого шлуночка, також в результаті підвищення симпатичної активності.

3.11. ПРЯМІ ІНГІБІТОРИ РЕНІНУ.

Расілез

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

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

Всі агенти, які інгібують цю систему, включаючи інгібітори реніну, пригнічують негативний зворотний зв'язок, призводячи до компенсаторного підвищення концентрації реніну в плазмі. Коли таке підвищення виникає при лікуванні інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), воно супроводжується підвищенням рівнів АРП. При лікуванні аліскіреном ефекти зворотного зв'язку нейтралізуються. В результаті цього при застосуванні аліскірену як моно терапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами знижуються рівні АРП, Ang I і Ang II.

Лікування аліскіреном знижує АРП у пацієнтів з артеріальною гіпертен-

зією. В клінічних випробуваннях зниження АРП становило від 50 до 80 %. Аналогічне зниження АРП встановлене при комбінуванні аліскірену з іншими антигіпертензивними препаратами.

3.12. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ

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

Критеріями гіпертензивного кризу є:

- раптовий початок;
- значне підвищення АТ;
- поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней .

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

Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії, хв	Час дії	Примітка
Вазодилататори				
Нітропрусид натрію	В/в, краплинно 0,25-10 мкг/кг/хв (50-100 міліграм в 250-500 мл 5% глюкози)	невідкладно	1-3 хв	Для термінового зниження АД при будь-якому кризі. Вводити тільки за допомогою спеціального дозатора при моніторингу АД
Нітрогліцер	в/в, краплинно	2-5	3-5 хв	Особливо ефективний при

ін	50-200 мкг/хв			гострій СН, НИМ
Никардипіну гідрохлорид	в/в, краплинно 5-15 мг/г	5-10	1-4 г	Ефективний при більшості кризу. Не використати у хворих з СН, у хворих ІХС обережно
Верапаміл	в/в 5-10 міліграм, можна продовжити в/в краплинно 3-25 мг/г	1-5	10-30 хв.	Не використовується у хворих з СН та на фоні БАБ
Гідралазин	в/в, болюсно 10-20 міліграм на 20 мл физ. р-ну або в/в краплинно 0,5 мг/хв, або в/м 10-50 мг	10-20	2-6 г	Переважно при еклампсії. Повторне введення через 2-6 г
Еналаприлат	в/в 1,25-5 мг	15-30	6 г	Ефективний при гострій недостатності лівого шлуночку
Німодипин	в/в краплинно, 15 мкг/кг/ч, потім 30 міліграм/кг/ч	10-20	2-4 ч	При субарахноїдальному крововиливі
Антиадренергічні препарати				
Лабеталол	Початкова доза 0,3-1,0 мг/кг макс 20 мг повільно, або із швидкістю 0,4-1,0 мг/кг/г бо в/в	5-10	4-6 ч	Ефективний при більшості кризу. Не застосовувати у хворих з СН

	максимально довести до 300 мг.			
Есмолол	в/в краплинно 250-500 мкг/кг/мін 1 мін, потім 50-100 мкг/кг - 4 мін	1-2	10-20	Є препаратом вибору при аневризмі аорти і післяопераційної гіпертензії, що розшаровує.
Пентамін	в/в 0.2-0.75 мл (дозу титрувати) або в/м 0.3-1.0 мл 5% р-р	5-15	2-4 г.	Протипоказаний хворим літнього віку. Викликає ортостатичну гіпотензію
Фентоламін	в/в або в/м 5-15 міліграм (1-3 мл 0.5% р-р)	1-2 мін	3-10 хв	Переважає при феохромоцитомі, синдромі відміни клофеліну
Інші препарати				
Фуросемід	в/в, болюсно 40-200 міліграм	5-30 мін	6-8 г	Переважає при гіпертензивному кризі з гострою серцевою або нирковою недостатністю
Магнію сульфат	в/в, болюсно 5-20 мл 25% р-р	30-40 мін	3-4 г	При судомах, еклампсії вагітних

У разі неможливості негайно здійснити внутрішньовенну інфузію до її початку можна застосувати сублінгвальний прийом деяких ліків : нітратів, ніфедипіну, клонідину, каптоприлу, БАБ і/або внутрішньом'язову ін'єкцію клофеліну, фентоламіну або дібазолу. Ніфедипін у деяких хворих може викликати інтенсивний головний біль, а також неконтрольовану гіпотензію особливо у поєднанні з сульфатом магнію, тому його застосування слід обмежити хворими, які добре реагували на цей препарат раніше (під час планового лікування). Перевагу слід надавати препаратам з короткою дією (нітропрурид натрію, нітрогліцерин), оскільки вони дають керовану

ний антигіпертензивний ефект. Препарати тривалої дії небезпечні можливим розвитком некерованої гіпотензії. Оптимальне зниження АД - на 25% від початкового рівня. Різкіше зниження АД підвищує ризик ускладнень: зменшення мозкового кровообігу (аж до розвитку коми), коронарного кровообігу (виникає стенокардія, аритмія, іноді інфаркт міокарду). Особливо великий ризик ускладнень при раптовому зниженні АД у хворих літнього віку з вираженим атеросклерозом судин мозку.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Епідеміологія артеріальної гіпертензії. Есенціальна та симптоматична гіпертензії.

2. Класифікація гіпертонічної хвороби.

3. Сучасні принципи терапії артеріальної гіпертензії.

4. Клінічна фармакологія (фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні дії, взаємодія) антигіпертензивних ЛЗ:

а) діуретиків;

б) бета-адреноблокаторів;

в) антагоністів кальцію;

г) інгібіторів АПФ;

д) блокаторів ангіотензинових рецепторів.

5. Методи контролю ефективності антигіпертензивної терапії.

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

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.

2. Курація хворих.

3. Аналіз листів лікарських призначень.

4. Рішення ситуаційних задач:

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

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

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

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

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

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

7. 70-літній хворий страждає ГХ, яка проявляється головним чином головними

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

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

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

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

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

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

Діагноз: Гіпертонічна хвороба, III стадія. Гіпертензивний криз (АТ 190/100 мм.рт.ст.).

1. Tab. Nifedipini 0,01

По 1 таб. під язик

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

По 1 мл в/м 2 рази на день

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

По 1 мл в/м 2 рази на день

4. Tab. Lozartani 0,05

По 1 таб. 1 раз на день

Діагноз: Гіпертонічна хвороба, II ст

1. Tab. Ac. Etacrynic 0,05

По 1 таб. 1 раз вранці

2. Tab. Triamtereni 0,05

По 1 капс 2 рази на день

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

По 2 мл в/м

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

По 1 мл в/м 2 рази на день

5. Tab. Captoprili 0,25

По 1 таб. 3 рази на день

6. Tab. «Panangin»

По 1 таб. на день

7. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml

По 2 мл 1 раз на день

8. Tab. Neodicumarini 0,1

По 1 таб. на день

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

5. Tab. «Panangin»

По 1 таб. 2 рази на день

6. Sol. Nospani 2%-2 ml

По 2 мл п/ш 1 раз на добу

7. Sol. Droperidoli 0,25%-10 ml

По 5 мл в/в 2 рази на добу

8. Tab. Dichlothiazidi 0,025

По 2 таб. 1 раз на день (вранці)

9. Tab. Furosemidi 0,04

По 1 таб. 1 раз на день

По 1 мл в/м 2 рази на день

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ГХ.
2. Роль провізора в підвищенні ефективності терапії хворих кардіологічного профілю.

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

ВВЕДЕННЯ

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

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

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

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

Критерії клінічного діагнозу серцевої недостатності. Діагноз серцевої недостатності базується на двох глобальних критеріях: наявності суб'єктивних симптомів і об'єктивних ознак серцевої недостатності та об'єктивних доказів дисфункції

серця (систоличної та /або діастолічної) у стані спокою, отриманих за допомогою інструментального дослідження (насамперед ехокардіографії).

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Епідеміологічна інформація

Середній показник поширеності хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед дорослого населення, за даними різних країн, становить від 1,5 до 5,5 %. З віком поширеність ХСН прогресивно зростає, становлячи 10 % і більше серед осіб віком понад 70 років.

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

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

Клінічні стадії: I; IIА; IIБ; III.

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

I — початкова недостатність кровообігу; виявляється лише при фізичному

навантаженні (задишка, тахікардія, втомлюваність); у спокої гемодинаміка та функції органів не порушені;

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

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

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

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

Варіанти серцевої недостатності:

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

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

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

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

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

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

- Клас IV – неможливість переносити будь-яку фізичну активність без відчуття дискомфорту. Симптоми у пацієнта із захворюванням серця є навіть в

стані спокою. При будь-якій вираженості фізичної активності відчуття дискомфорту збільшується.

За ступенем вираженості: безсимптомна, симптомна, рефрактерна.

Лікування ХСН

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

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

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

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

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

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

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

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

меншою за 70/хв, які отримують ІАПФ (або БРА), АМР (або БРА), але не переносять ББ.

5. Дигоксин може призначатися:

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

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

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

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

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

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

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

а) з постійною, персистою та пароксизмальною формами ФП за наявності факторів ризику тромбоемболій із сумою балів за шкалою CHA₂ DS₂ VASc \geq 1;

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

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

г) з неоперованим мітральним стенозом — лише непрямі ПАК;

д) з протезованими клапанами серця — лише непрямі ПАК.

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

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

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

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

12. Медикаментозне лікування пацієнтів з СН зі збереженою ФВ.

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

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

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

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

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

СН зі зниженою ФВЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Діуретики		
Рекомендується призначати діуретики хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета — покращення	I	B

щення суб'єктивної симптоматики і здатності до фізичних навантажень		
Слід обговорити доцільність призначення діуретиків хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	IIA	B
БРА/інгібітор непрілізину		
Рекомендується призначати сакубітріл/валсартан замість ІАПФ амбулаторним хворим із СН з ФВЛШ ≤ 35 % і синусовим ритмом з частотою у спокої ≥ 70 уд/хв. незважаючи на оптимальну терапію ІАПФ, бета-адреноблокаторами та АМР. Мета — подальше зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	I	B
Інгібітор I_f-каналів		
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим з ФВЛШ ≤ 35 % і синусовим ритмом з частотою у спокої ≥ 70 уд/хв. незважаючи на терапію рекомендованими дозами бета-адреноблокаторів (або нижчими дозами, які хворі можуть максимально переносити), ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті	IIA	B
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим з ФВЛШ ≤ 35 % і синусовим ритмом з частотою у спокої ≥ 70 уд/хв., які не переносять бета-адреноблокатори або які мають протипоказання до їх прийому. Хворі мають отримувати також ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті	IIA	C
БРА		
Рекомендується призначати БРА симптомним хворим, які не переносять ІАПФ (хворі мають отримувати також бета-адренобло-	I	B

катори та АМР). Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та серцево-судинної смерті		
Можна обговорити доцільність призначення БРА хворим, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-адреноблокаторами, та які не переносять АМР. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та смерті	ІІВ	С
Гідралазин та ізосорбїду динїтрат		
Слід обговорити доцільність призначення гідралазину та ізосорбїду динїтрату у пацієнтів, які вважають себе чорношкірими, з ФВЛШ $\leq 35\%$ або з ФВЛШ $\leq 45\%$ у поєднанні з дилатацією ЛШ, якщо, незважаючи на лікування ІАПФ, бета-адреноблокатором і АМР залишається ІІІ—ІІІІ ФК. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН та смерті	ІІА	В
Можна обговорити доцільність призначення гідралазину та ізосорбїду динїтрату у пацієнтів з маніфестною СНзнизФВ. які не можуть переносити прийом ані ІАПФ, ані БРА (або якщо ці препарати протипоказані). Мета — зниження ризику смерті	ІІВ	В
Інші засоби з менш очевидним позитивним впливом		
Дигоксин		
Можна обговорити доцільність призначення дигоксину пацієнтам із синусовим ритмом, які залишаються симптомними незважаючи на терапію ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором та АМР. Мета — зниження ризику госпіталізацій (як спричинених СН так і загальних)	ІІВ	В
ω - 3 ПНЖК		
Можна обговорити доцільність призначення ω - 3 ПНЖК пацієнтам з маніфестною СН. Мета — зниження ризику госпіталізацій, спричинених серцево-судинними причинами та серцево-судинної смерті	ІІВ	В

Лікарські засоби

Групи препаратів	Непатентовані назви
Інгібітори АПФ	Еналаприл Каптоприл Лізиноприл Раміприл Трандолаприл
Бета-блокатори	Бісопролол Карведилол Метопролол — сукцинат ретард Небіволол
Антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів	Спіронолактон Еплеренон
Блокатори рецепторів ангіотензину II	Кандесартан Валсартан Лозартан
Серцеві глікозиди	Дигоксин
Блокатори I _F -току у синусовому вузлі	Івабрадин
Діуретики	Фуросемід Торасемід Гідрохлортіазид Індапамід Ксипамід Еплеренон
Антикоагулянти	Варфарин Ривароксабан Дабігатран

	Апіксабан
Антитромбоцитарні засоби	Ацетилсаліцилова кислота Клопідогрель
Статини	Аторвастатин Розувастатин Симвастатин
Антиаритмічні засоби	Аміодарон
Антиангінальні засоби	Ізосорбїду динїтрат Амлодипін Триметазидин
Інші засоби	Заліза карбоксимальтоза, Метформін

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

Засіб	Стартова доза	Цільова доза
<i>ІАПФ</i>		
Каптоприл	6,25 мг 3 р/добу	50 мг 3 р/добу
Еналаприл	2,5 мг 2 р/добу	20 мг 2 р/добу
Лізиноприл	2,5-5,0 мг/добу	20-35 мг/добу
Раміприл	2,5 мг/добу	10 мг/добу
Трандолаприл	0,5 мг/добу	4 мг/добу
<i>Бета-адреноблокатори</i>		
Бісопролол	1,25 мг/добу	10 мг/добу
Карведилол	3,125 мг 2 р/добу	25 мг 2 р/добу
Метопрололу сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг/добу	200 мг/добу
Небіволол	1,25 мг/добу	10 мг/добу
<i>БРА</i>		
Кандесартан	4-8 мг/добу	32 мг/добу
Валсартан	40 мг 2 р/добу	160 мг 2 р/добу
Лосартан	50 мг/добу	150 мг/добу

АМР		
Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу
Спіронолактон	25 мг/добу	50 мг/добу
БРА/інгібітор непразілину		
Сакубітриг/валсартан	49/51 мг 2 р/добу	97/103 мг 2 р/добу
Інгібітор І₁-каналів		
Івабрадин	5 мг 2 р/добу	7,5 мг 2 р/добу

Дози діуретиків, що застосовуються у хворих на ХСН

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

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

Аритмії виникають у результаті помітних структурних змін провідної системи при будь-якому захворюванні серця та (або) під впливом вегетативних, ендокринних та інших метаболічних порушень. Аритмії можливі при інтоксикаціях і

деяких лікарських впливах. Деякі форми аритмії зустрічаються у практично здорових людей (дихальна аритмія).

Причини виникнення аритмій:

-функціональні фактори, які викликані дисбалансом вегетативної нервової системи;

- органічні враження міокарда,

- порушення електролітного обміну, перше за все гіпокаліємії,

- ятрогенні фактори.

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

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

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

Порушення функції скоротливості - альтернуючий пульс.

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

Основні групи антиаритмічних засобів:

I клас – блокатори швидких натрієвих каналів:

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

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

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

II клас – бета-адреноблокатори.

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

IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів.

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

Класифікація Vaughan Williams у модифікації Harrison та основні властивості антиаритмічних препаратів

Клас	Препарат	Місце дії	Сфера застосування
IA	Хінідин; прокаїна-мід (новокаїна-мід); дизопірамід (ритмілен); аймалин (гілуритмал), морицизин (етмоцин)	ГП, П, Ш	ША, НША
IB	Лідокаїн; мексилетин (мексаритм), токаїнід (тонокард)	Ш	ША
IC	Енкаїнід (енкаїд); флекаїнід (тамбокор); етацизин; алапінін; пропафенон (ритмонорм)	П, ГП, Ш	ША, НША
II	Бета-блокатори: пропранолол (анаприлін); метопролол (корвітол); атенолол (тенолол); бетаксоллол (локрен); карведилол (коріол)	СВ, АВ	ША, НША
III	Аміодарон (кордарон); дронедазон	СВ, АВ, П, ГП, Ш	ША, НША

	(мультак), соталол (гілукор); дофетилід (тикосин); ібутилід (корверт); бретилій (бретилол)		
IV	Верапаміл (фіноптин) Дилтіазем (діакордин)	СВ, АВ	НША

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

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

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

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

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

4. Критерії оцінки ефективності й безпеки фармакотерапії ХСН.

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

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

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

5. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.

6. Курація хворих.

7. Рішення ситуаційних задач.

8. Аналіз листів лікарських призначень.

1. Розв'яжіть ситуаційні задачі:

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

а) визначить препарат _____

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

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

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

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

дігексин + атропіну сульфат _____

дігексин + анаприлін _____

дигоксин + гіпотіазид _____
 строфантин + дигітоксин _____
 ренитек + гіпотіазид _____
 строфантин + калію оротат _____
 ніфедипін + пропранолол _____
 верапаміл + пропранолол _____

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

Діагноз: ІХС, постінфарктній кардіосклероз, ХСН 3 ФК. 1. Tab. Riboxini 0,2

По 1 таб. 3 рази на день	Вводити по 2 мл в/в
2. Tab. Prednisoloni 0,005	7. Cocarboxylasae 0,05
По 2 таб. на день	Вводити в/м 1 раз на день
3. Tab. Digitoxini 0,001	8. Sol. Retabolili 5%- 1 ml
По 1 таб. 1 раз на добу	По 1 мл 1 раз на тиждень
4. Sol. Kalii chloridi 4% - 50ml	9. Tab. Triamtereni 0,05
Вводити в/в крап.	По 1 таб. 2 рази на день
5. Tab. Dichlothiazidi 0,025	10. Tab. Enalapriili 0,02
По 2 таб. на добу - 10 днів	По 1 таб. 1 раз на добу
6. Sol. Dibazoli 0,5% - 2 ml	

Діагноз: Ревматизм, постійно-рецидивуючий перебіг, митральний стеноз.

ХСН 3 ФК.

1. Tab. Verospironi 0,025	6. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5
По 1 таб. 3 рази на день	По 4 таб. 2 рази на день
2. Panangini 10 ml	7. Tab. Ibuprofeni 0,2
Вводити в/в повільно	По 2 табл. 3 рази на день
3. Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED	8. Sol. Strophanthini 0,05% - 1,0 ml
Вводити в/м 4 рази на добу	Вводити в/в повільно 1 раз на день
4. Tab. Voltareni 0,025	9. Tab. Digitoxini 0,0001
По 1 таб. 3 рази на день після їжі	По 1 таб. 2 рази на день
5. Tab. Riboxini 0,2	10. Tab. Lysinopriili 0,01
По 2 таб. 2 рази на день	По 1 табл. 1 раз на день.

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

1. Sol. Adalati 0,01

По 1 таб. 2 рази на день

2. Tab. Anaprilini 0,01

По 1 таб. 3 рази на день

3. Tab. Digoxini 0,00025

По 1 таб. 3 рази на день

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

По 2 мл в/м 1 раз на 3 дні

5. Tab. Kalii orotatis 0,5

По 2 таб. 3 рази на день

6. Tab. Labetaloli 0,1

По 1 таб. 3 рази на день

7. Tab. Novocainamidi 0,25

По 1 таб. 3 рази на день

8. Cordiamini 1,0 ml

По 2 мл в/м 2 рази на день

9. Tab. Spironolactoni 0,025

По 2 таб. 2 рази на день

10. Tab. Enalaprilii 0,01

По 1 таб. 2 рази на добу

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

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

ml

Вводити в/в повільно 1 раз на

день

2. Tab. Digitoxini 0,0001

По 1 таб. 2 рази на день

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

Вводити в/в крап.

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

По 1 мл в/м 1 раз на день

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

По 4 мл в/в струменево

6. Tab. Atenololi 0,05

По 1 табл. 1 раз на день

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

По 1 мл в/м 1 раз на день

8. Sol. Morphini hydrochl. 1% -

1,0 ml

По 0,5 мл в/м 2 рази за годину

9. Tab. Dichlothiazidi 0,025

По 1 табл. 1 раз на день

10. Cordiamini 1,0 ml

По 2 мл в/м 2 рази на день

ІV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ХСН, порушеннях ритму серця.

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

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна:

1. Фармакотерапія : учеб. для студ. фарм. фак. / О. В. Крайдашенко [и др.] ; под ред.: О. В. Крайдашенко, И. Г. Купновицкой, И. Н. Клища ; МОН, молодёжи и спорта Украины. - Вінниця : Нова книга, 2013. - 536 с.
2. Фармакотерапія : підруч. для студ. фарм. фак. / О. В. Крайдашенко [та ін.] ; за ред.: О. В. Крайдашенка, І. Г. Купновицької ; МОН України. - Вінниця : Нова книга, 2013. - 644 с.
3. Посібник до практичних занять з фармакотерапії / Крайдашенко О.В., Нальотов С.В., Кремзер О.О., Стець Р.В., Самура Б.Б., Хмельова А.В. Красько М.П. - Запоріжжя, 2007. – 257 с.
4. Крайдашенко О. В. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології : навч. посіб. для студ. ВМНЗ МОЗ України / О. В. Крайдашенко, О. О. Кремзер, О. А. Михайлик. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. - 148 с
5. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології : посіб. для студ. ВМЗ, лікарів, провізорів / М. П. Красько [та ін.]. - 2-ге вид., доопрац. та доп. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. - 317 с.

Додаткова:

1. Навчально-методичний посібник по самостійній роботі та виконанню контрольних робіт з фармакотерапії студентами заочної форми навчання / Крайдашенко О. В., Хмельова А. В., Кремзер О. О., Красько М. П., Главацький О. М., Воробйова О. О., Свинтозельський О. О. - Запоріжжя, 2.010.-74 с.
2. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять і підготовки до іспиту з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А.. - Запоріжжя, 2011. - 332 с.
3. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять і підготовки до іспиту з

фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2011. - 332 с.

4. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять з фармакотерапії для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання / О.В. Крайдашенко, Кремзер О.О., Красько М.П., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Главацький О.М., Воробйова О.О., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2010. - 166 с.

5. Фармакотерапія. Практикум до практичних занять з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання). / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2011. - 13 с.

6. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Фармакотерапія. Практикум для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету (кредитно-модульна система). - Запоріжжя, 2013. - 198 с.

7. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Фармакотерапія. Навчально-методичний посібник для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету (кредитно-модульна система). - Запоріжжя, 2013. - 170 с.

8. Крайдашенко О.В., Самура Т.О. Фармакотерапія. Навчально-методичний посібник для практичних занять для викладачів фармацевтичного факультету. / Запоріжжя, 2014. - 96 с.

9. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Саржевська А.В. Фармакотерапія. Посібник для практичних занять і підготовки до модульного контролю для студентів II фармацевтичного факультету. - Запоріжжя, 2014. - 328 с.