

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології

О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, О. М. Главацький

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Частина 1

*Навчально-методичний посібник до практичних занять для
підготовки студентів 5 курсу спеціальностей
222 «Медицина», 228 «Педіатрія»*

Запоріжжя

2025

УДК 615.03(075.8)

К 49

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(Протокол № 3 від 28.02.2025 р.)*

Автори:

О. В. Крайдашенко, О. М. Свинтозельський, О. М. Главацький

Рецензенти:

С. Я. Доценко, д-р мед. наук, професор завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

І. М. Білай, д-р мед. наук, професор завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

К78 Крайдашенко О. В.

Клінічна фармакологія у 2-х ч. Ч. 1: навчальн- методичний посібник до практичних занять для підготовки студентів 5 курсу спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія» / О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, О. М. Главацький. – Запоріжжя: [ЗДМФУ], 2025. – 140 с.

У посібнику відповідно до програми з клінічної фармакології розглядаються головні теоретичні питання, необхідні для вивчення дисципліни. На основі даних фармакокінетики і фармакодинаміки розглянуті принципи індивідуального підбору ліків при різних захворюваннях людини, принципи моніторингу фармакотерапії та взаємодії лікарських препаратів. Посібник містить навчальні завдання та тести для контролю засвоєння матеріалу.

Призначений для студентів медичних факультетів ЗВО.

УДК 615.03(075.8)

© Крайдашенко О. В., Свинтозельський О. О.,
Главацький О. М., 2025.

© Запорізький державний медико-
фармацевтичний університет, 2025

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	4
Передмова.....	5
Заняття 1. Предмет і завдання клінічної фармакології. Основні положення фармакокінетики та фармакодинаміки	6
Заняття 2. Характеристика лікарських засобів, що застосовуються в лікуванні ішемічної хвороби серця	35
Заняття 3. Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на здатність крові до згортання	64
Заняття 4 Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів.....	75
Заняття 5. Клініко-фармакологічна характеристика антиаритмічних лікарських засобів.....	99
Заняття 6 Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів, що впливають на бронхіальну прохідність. Протизапальні лікарські засоби	118
Рекомендована література	139

Список умовних скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

Г-6-ФД – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

ГМФ – гуанозинмонофосфат

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛР – лікарська речовина

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЧСС – частота серцевих скорочень

ASCVD - атеросклеротичні кардіоваскулярні захворювання

ПЕРЕДМОВА

Впровадження в клінічну практику великої кількості лікарських засобів, необхідність визначення їх ефективності та безпеки призначення обумовлює потребу уніфікованого підходу до системи вивчення їх фармакокінетики, фармакодинаміки, взаємодії та побічної дії у хворих. Це стало причиною введення у програму підготовки лікарів наприкінці 60-х початку 70-х років ХХ сторіччя нової медичної дисципліни – клінічної фармакології.

Клінічна фармакологія - це наука, що займається вивченням лікарських засобів (ЛЗ) в застосуванні до людини (ВООЗ). Вона вчить лікаря вибрати з усіх існуючих найефективніший і найбезпечніший препарат для індивідуалізованої терапії і профілактики з урахуванням його супутніх захворювань. Поглиблені знання з клінічної фармакології дозволять визначити правильний режим застосування ЛЗ, його лікарську форму і шляхи введення, запобігти й усунути побічні реакції і небажану взаємодію ліків між собою.

Знання клінічної фармакології базується як на експериментальних даних і теоретичних положеннях фармакології і інших медико-біологічних наук так і на фактичному матеріалі клінічних дисциплін.

Викладання клінічної фармакології є найбільш оптимальним на клінічних терапевтичних базах, з урахуванням етіології захворювання, основних патогенетичних механізмів його формування, клінічної картини його перебігу, відповідних лікарських препаратів з порівняльним їх аналізом і вибором потрібного.

Головним завданням при викладанні предмета повинна бути підготовка спеціаліста з достатнім обсягом теоретичних знань і практичних навичок для проведення максимально раціональної медикаментозної терапії у конкретного хворого, спеціаліста, який володіє методологією індивідуального підбору ефективних і безпечних препаратів на підставі фармакокінетики, фармакодинаміки, можливих виявів побічної дії, особливостей перебігу захворювання, віку хворого, оптимальних лікарських форм, складання раціональної у фармакокінетичному і фармакодинамічному відношенні комбінації ліків.

Студент повинен вміти розробити стратегію і тактику лікування захворювання у конкретного хворого і здійснювати динамічний контроль ефективності й безпеки медикаментозної терапії.

Посібник складено відповідно до програми з клінічної фармакології для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації другого (магістерського) рівня вищої освіти України галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія».

Заняття 1

ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

I. Теоретичні питання

1. Визначення предмету і завдань клінічної фармакології.
2. Основні принципи фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри: біодоступність, кліренс, об'єм розподілу, період полужиття.
3. Основні фармакокінетичні процеси: всмоктування, розподіл, біотрансформація, екскреція лікарських засобів.
4. Основні принципи фармакодинаміки. Механізм дії лікарських речовин, їх фармакологічні ефекти та зміни стану функцій організму у відповідь на вплив лікарських препаратів.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Предмет і завдання клінічної фармакології

Клінічна фармакологія як предмет розглядає проведення максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, методологією вибору методу лікування з врахуванням індивідуальних особливостей організму, перебігу та форми захворювання, наявності супутньої патології, визначає найбільш ефективні та безпечні лікарські засоби, а також їх комбінацій, на основі даних доказової медицини.

Основні завдання клінічної фармакології включають проведення клінічних випробувань фармакологічних засобів та розробку методів ефективного та безпечного застосування ліків.

Основними розділами клінічної фармакології є фармакодинаміка і фармакокінетика.

Серед лікарів добре відомо, що при дії ліків може сильно розрізнятися серед різних індивідуумів. Ліки впливають на специфічні таргетні молекули, що призводить до основних та побічних фармакологічних ефектів. Процеси між введенням препарату і розвитком цих ефектів можна розділити на два важливих компонента, кожен з яких відповідає за варіабельність дії ліків.

Сукупність ефектів фармакологічного засобу і механізм його дії відносяться до фармакодинамічних процесів. Ці властивості ліків визначають групу, до якої відноситься лікарський засіб і часто мають важливу роль у визначенні, чи є дана група адекватною терапією конкретного симптому чи захворювання.

Фармакокінетичні процеси визначають вплив організму на лікарський засіб та включають вивільнення ЛР із лікарської форми всмоктування, розподіл, біотрансформацію та екскрецію.

Крім того, клінічна фармакологія вивчає побічні дії, особливості дії ліків у залежності від різноманітних умов (вік, захворювання, вагітність), взаємодію ліків при їх сумісному застосуванні, вплив їжі та фармакологічний ефект та інше.

Відносно новий розділ клінічної фармакології – фармакогенетика, предметом якої є визначення генетичних основ реакції організму на лікарський засіб.

2.2. Основні принципи фармакокінетики

2.2.1. Основні фармакокінетичні параметри

Концентрація лікарської речовини (C) – це її кількість у певному об'ємі крові в конкретний момент часу після введення в організм.

Об'єм розподілу препарату (V_d – volume of distribution) – характеризує ступінь захоплення лікарської речовини (ЛР) тканинами з плазми крові і виражається формулою $V_d = D/C_0$ – це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози ЛР до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження. Розрізняють також поняття питомий об'єм розподілу – це відношення об'єму розподілу до маси тіла, виражається у л/кг. Об'єм розподілу ЛР певною мірою визначає ступінь проникнення її з крові й позаклітинної рідини у тканини, а також створення її депо в органах.

Площа під фармакокінетичною кривою "концентрація - час" (AUC – area under the curve) - площа фігури, обмежена фармакологічною кривою і осями координат ($AUC = C_0/K_{el}$). Площа під кривою залежить від об'єму розподілу і загального кліренсу лікарського засобу.

Біодоступність (F) визначають відносною кількістю ЛР, що надходить до системного кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність лікарського засобу при позасудинному введенні визначають як співвідношення до його лікарської форми для внутрішньосудинного введення. Якщо досліджують лікарські форми для позасудинного і внутрішньовенного введення у рівних дозах, застосовують формулу:

$$F = \frac{AUC \text{ (позасудинне введення)} \cdot AUC}{(внутрішньосудинне введення)} \times 100\%$$

Біоеквівалентність (порівняльна біодоступність) – це співвідношення кількості ЛР, що надходить у кров при введенні її в різних лікарських формах (або лікарських препаратів різних фірм). Якщо лікарські препарати демонструють схожу біодоступність, вони розцінюються як біоеквівалентні.

Загальний кліренс препарату (Cl) – це умовний об'єм крові чи її плазми, що очищається від ЛР за одиницю часу. Він характеризує швидкість елімінації лікарського препарату з організму. Виражають кліренс у літрах за годину чи мілілітрах за 1 хвилину і розраховують за формулою:

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

де Cl – загальний кліренс; D – доза уведеного препарату; AUC – площа під фармакокінетичною кривою.

Елімінація ліків відбувається у нирках, печінці та інших органах (легені, потові залози, молочні залози тощо). Тому виділяють нирковий, печінковий та інші види кліренсів, що в сумі складають загальний кліренс:

$$Cl_{\text{нирковий}} + Cl_{\text{печінковий}} + Cl_{\text{інші}} = Cl_{\text{загальний}}$$

Кліренс у різних органах залежить від швидкості кровообігу у органі (Q) та коефіцієнта екстракції препарату органом (ER):

$$Cl_{органа} = Q \times ER$$

Коефіцієнт екстракції залежить від кількості препарату, що поступає в орган з артеріальною кров'ю (C_A) і кількості препарату, що виводиться з органу з венозною кров'ю (C_V):

$$ER = \left(\frac{C_A - C_V}{C_A} \right)$$

Період напіввиведення ($T_{1/2}$ або $T_{0,5}$) – це фармакокінетичний показник часу, протягом якого кількість ЛР в камері або його концентрація в крові зменшується на 50 %.

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{CL},$$

де $T_{1/2}$ – період напіввиведення; 0,693 – коефіцієнт, що є логарифмом від 2; V_d - об'єм розподілу; CL - загальний кліренс.

Константа елімінації (K_{el}) – відсоток зменшення концентрації ЛР в крові за одиницю часу. Чим більша K_{el} , тим швидше ЛР видаляється з крові. Константа елімінації залежить від періоду напіввиведення:

$$K_{el} = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Період напівабсорбції ($T_{1/2a}$) - час, необхідний для всмоктування половини дози лікарського засобу з місця введення в системний кровоток; пропорційний швидкості абсорбції ($T_{1/2a} = 0,693/K_a$).

Константа абсорбції (K_a) – характеризує швидкість всмоктування ЛР в організмі людини чи тварини. Константа абсорбції залежить від періоду напіввиведення:

$$K_a = \frac{0.693}{T_{1/2a}}$$

Удавана початкова концентрація (C_0) – концентрація препарату, що була б у плазмі крові при внутрішньовенному шляху введення і миттєвому розподілі по органах і тканинам.

Рівноважна концентрація (C_{ss}) – концентрація препарату, що встановлюється в плазмі крові при надходженні препарату в організм із постійною швидкістю. При переривчастому введенні препарату через однакові проміжки часу в однакових дозах виділяють максимальну (C_{max}) і мінімальну (C_{min}) рівноважні концентрації.

2.2.2. Всмоктування лікарських речовин

Всмоктування (абсорбція) лікарських речовин – проникнення ліків через біологічні мембрани в судинне русло.

Швидкість вивільнення з лікарської форми з різних ЛР неоднакова. Процес вивільнення лімітує швидкість всмоктування в тих випадках, коли ліки даються

в твердій формі. Наприклад, вивільнення ЛР з таблетки включає як процес розпаду, так і процес розчинення. На швидкість розчинення впливають певні характеристики складу лікарської форми. При цьому важливими є розмір і форма частинок, форма кристалів і такі добавки, як забарвлюючі, ковзні, розпушуючі і суспендууючі речовини, а також виробничі змінні: тиск пресування, вміст вологи у таблетках тощо.

Природно, що і ступінь всмоктування ліків неоднаковий, оскільки на нього впливають такі фактори, як моторика шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і швидкість проходження.

При ентеральному введенні всмоктування відбувається головним чином в тонкому кишківнику. При всмоктуванні відбувається як пасивний, так і активний енергозалежний транспорт. Для перенесення речовин в ШКТ особливе значення мають велика площа поверхні кишківника і вплив постійного кровотоку в слизовій оболонці на градієнти концентрації між просвітом кишківника і кров'ю. Шляхом дифузії і осмосу через слизову оболонку кишківника переносяться, зокрема, вода, Cl^- , а також такі речовини, як аскорбінова кислота, піридоксин і рибофлавін. Оскільки клітинні мембрани містять велику кількість ліпідів, для дифузії через мембрану речовини повинні бути в деякій мірі *жиророзчинними*. Згідно теорії неіонної дифузії, вказаним шляхом переносяться головним чином недисоційовані солі слабких кислот або слабких основ. Це необхідно враховувати при призначенні ліків, велика частина яких всмоктується шляхом дифузії. Для перенесення якоїсь речовини відповідно до *рівняння Гендерсона-Гассельбаха* особливе значення має pK_a цієї речовини і pH в просвіті кишківника:

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a, \lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a, \text{ де}$$

$[A^-]$, $[BH^+]$ – молярні концентрації іонізованих,

$[HA]$, $[B]$ – неіонізованих форм кислоти HA і основи B ;

pH – кислотно-основний показник середовища;

pK_a – логарифм константи дисоціації сполуки, чисельно рівний значенню pH , при якому аналізована сполука дисоціює наполовину.

З рівняння видно, що із збільшенням значення pH середовища дисоціація кислот збільшується, а основ – зменшується.

Таким чином, фактори, що впливають на процеси всмоктування ЛР, різноманітні: розчинність речовини в ліпідах, ступінь іонізації молекули (чим менше іонізована молекула, тим краще вона всмоктується), перистальтика кишківника, характер і кількість харчової маси, особливості регіонарного кровотоку, стан сполучної тканини, агрегатний стан речовин, поєднання лікарських засобів.

На всмоктування можуть впливати ступінь наповнення шлунку, здатність ЛР до комплексо-, хелато- і іоноутворення, а також об'єм, склад і в'язкість секрету, ступінь взаємодії з активним транспортом, проникність слизової оболонки травного тракту, ушкоджувальна дія препарату і харчових продуктів на слизову оболонку, вплив на мікрофлору, що бере участь в метаболізмі препарату. Процес всмоктування залежить також перистальтики, місцевого

кровообігу, наявності ферментів тощо. Як правило, вказані фактори взаємозв'язані і обумовлені індивідуальними і віковими особливостями хворого, специфікою перебігу патологічного процесу.

Ліки, що всмокталися в порожнині рота або в прямій кишці, проходять через примикаючі капілярні мережі безпосередньо у велике коло кровообігу, що дозволяє усунути пресистемний метаболізм. При сублінгвальному введенні препарат проникає в системний кровообіг через вени голови, які впадають в яремну вену. Отже, такі ліки (наприклад, *нітрогліцерин*) не метаболізуються під дією ферментів печінки або кишківника до їх надходження в загальний кровообіг. Лікарський препарат, введений перорально, піддаватиметься інтенсивному метаболізму, а при всмоктуванні в порожнині рота або в прямій кишці в повнішому об'ємі поступає в системний кровообіг.

Інші відділи ШКТ відрізняються один від одного величиною рН секрету, властивостями поверхневого епітелію, ферментами і в результаті – здатністю абсорбувати різні ЛР. Шлунковий сік людини має в нормі рН 1-3, вміст дванадцятипалої кишки досягає рН 6-8, а вміст тонкої і товстої кишок рН близько 8. Тому препарати-кислоти краще всмоктуватимуться у шлунку, а ліки-основи – в кишківнику. Невеликі нейтральні молекули, наприклад спирту і води, добре всмоктуються у шлунку.

Кисле середовище шлунку, окрім впливу на ступінь іонізації ЛР, може викликати їх хімічне руйнування (наприклад, бензилпеніцилін).

При внутрішньом'язовому введенні водних розчинів гідрофільних препаратів спостерігається їх швидке всмоктування в кров. З олійних розчинів ліпофільні препарати всмоктуються повільніше, утворюючи в м'язах депо. Швидше всмоктування спостерігається при введенні препарату в м'язи стегна, ніж при ін'єкції в м'язи сідниці.

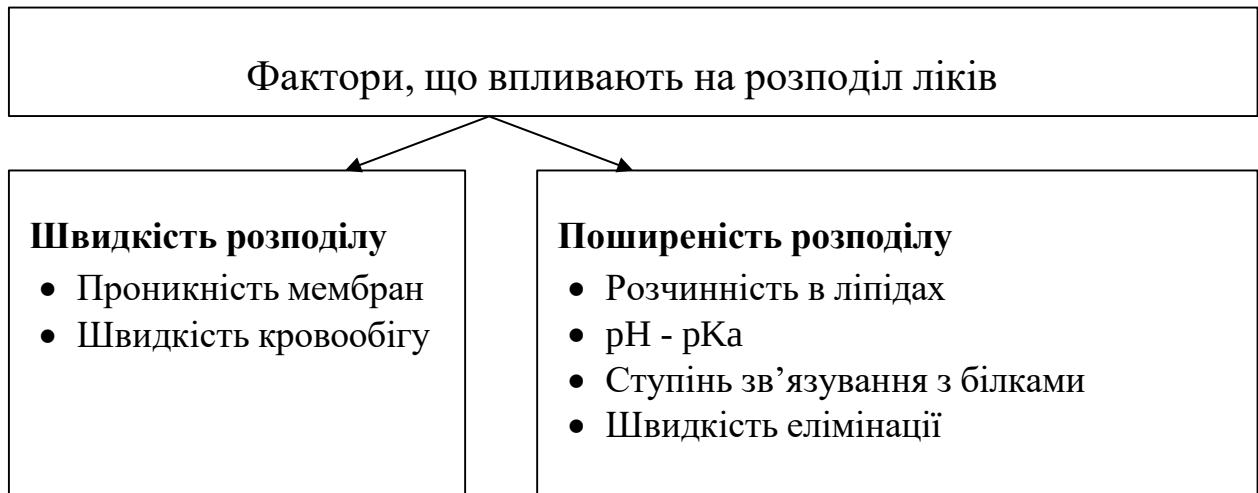
Всмоктування через шкіру використовується для створення не тільки місцевого, але і системного ефектів. У разі **підшкірної ін'єкції** ліки, розчиняючись в тканинній рідині, всмоктуються в капіляри і лімфатичні судини дерми.

Шляхом **інгаляції** можуть вводитися ЛР у вигляді аерозолів, газів і порошоків. У легенях всмоктуються газоподібні і леткі речовини, що використовуються для наркозу (ефір, хлороформ, азоту закис, фторотан тощо).

2.2.3. Розподіл лікарських речовин

Розподіл лікарських речовин – рух речовини від місця всмоктування до міста дії і, далі, до міста елімінації.

Ступінь тканинної проникності для лікарських засобів залежить від ряду чинників: величини концентрації препарату в крові, ступені їх зв'язування з білками плазми, міжклітинних просторів і цитоплазми клітин-мішеней, швидкості проникнення через різні біомембрани, швидкості кровоплину в тканинах, наявності тих або інших патологій, що змінюють ці показники (рівня або структури сироваткових і тканинних білків, з якими зв'язуються дані ліки, мембранної проникності, кровоплину в місці інфекції тощо).



Фізико-хімічні властивості препарату (молекулярна маса, рівень іонізації і полярності, розчинність у воді і ліпідах) впливають на його проходження через мембрани, а отже, і на розподіл. На величину розподілу впливають і фізіологічні чинники – вік, стать, загальна кількість жиру в організмі. Крім того, розподіл змінюється при деяких патологічних станах, особливо при захворюваннях печінки, нирок, серцево-судинної системи і ін.

Основним показником розподілу є об'єм розподілу (V_d – volume of distribution) – об'єм рідини, у якому розчиняється лікарський засіб з концентрацією, що дорівнює його концентрації у плазмі крові. При судинному введенні величина V_d не може бути менше об'єму крові і при значеннях V_d близько 5 % від об'єму організму доречно припустити, що розподіл речовини обмежується об'ємом кров'яного русла. Величини V_d , у межах 15-30 %, свідчать про об'ємний розподіл препарату в позаклітинній рідині, а $V_d = 50-60$ % – у всій водній фазі організму. Якщо ж величина V_d перевищує реальний об'єм організму то слід припустити, що відбувається кумуляція речовини поза судинним руслом. У клінічній практиці V_d використовується для розрахунку **навантажувальної дози**, потрібної для досягнення необхідної концентрації препарату в крові:

$$D = V_d \cdot C$$

де D – доза; V_d – об'єм розподілу; C – необхідна концентрація.

Розподіл ліків тісно пов'язаний з проникненням ліків через біологічні бар'єри організму: гематоенцефалічний, плацентарний, гематоофтальмічний, тестикулярний.

Гематоенцефалічний бар'єр утворюють безперервний ендотелій капілярів, клітини якого сполучені *обширними щільними контактами*, які, майже повністю перекривають щілини і дуже щільна базальна мембрана, що оточує капіляри.

Проникність мозкових оболонок підвищена в ранньому дитячому і старечому віці, при гострому запальному процесі, знижена – при утворенні капсули фібрину навколо абсцесу мозку. Відзначають високі концентрації як в тканині мозку, так і в гнійному вмісті абсцесів високоліпофільних препаратів, що слабо зв'язуються сироватковими білками, а також ліків з низькою молекулярною масою (левоміцетин, метронідазол, кліндаміцин, фузидієва кислота).

У нормі ліки порівняно погано проникають в глибокі шари ока. Навіть при місцевому застосуванні, коли концентрація в тканинах ока вища, ніж при парентеральному введенні, визначити препарат, наприклад, в склоподібному тілі не завжди вдається.

У проникненні препаратів через плевру відіграють роль різні чинники: зв'язування з білками крові, молекулярна маса ліків, їх ліпофільність, зв'язування з рецепторами клітинних мембран тощо.

Як відомо, в нормі кров матері і плоду не змішується, між ними існує *плацентарний бар'єр*. Механізми трансплацентарного перенесення аналогічні механізмам проникнення через інші бар'єри – пасивний транспорт, полегшена дифузія, активний транспорт, ендцитоз; деякі низькомолекулярні речовини можуть проходити через водні пори в плаценті. Гідрофільні і іонізовані молекули ліків дуже слабо проникають через плаценту. Багато нейтральних речовин, слабкі кислоти або основи більшою чи меншою мірою проходять через плаценту, викликаючи у плоду ембріотоксичну або специфічну фармакологічну дію.

Білки плазми крові мають специфічну структуру і своїми активними групами можуть зв'язуватися з ліками. Швидкість, ступінь і міцність зв'язування залежать від конформації і комплементарності цих центрів і характер хімічних зв'язків, що виникають при взаємодії. Тільки незв'язані речовини можуть дифундувати в тканини, оскільки комплекс білок-ліки не здатний пройти через мембрану клітини.

Ступінь зв'язування білків з ліками залежить від наступних чинників:

- 1) кількості різних типів, що зв'язують макромолекули;
- 2) концентрації макромолекул кожного типу;
- 3) здатності зв'язувати або «спорідненості» активного центру білка і лікарського препарату;
- 4) наявності конкуруючих хімічних сполук екзогенного характеру;
- 5) фізико-хімічного стану крові: рН, температури, іонного складу, в'язкості, осмотичного тиску тощо.

Ряд тканинних структур здатні активно зв'язувати певні хімічні речовини. Наприклад, тканина щитовидної залози накопичує сполуки міді, кісткова тканина – тетрациклін тощо.

Зменшення кількості білків плазми, що зв'язують ліки на 10-15 % спостерігається при старінні. Це забезпечує збільшення концентрації в плазмі лікарських препаратів при стандартній дозі і розвитку побічних ефектів. Зв'язування лікарських засобів з білками крові порушується при деяких захворюваннях (опіки, нефротичний синдром, хронічні захворювання печінки, множинна мієлома).

2.2.4. Біотрансформація ліків

Біотрансформація (метаболізм) ліків включає біохімічні процеси перетворення ліків зі зміною їх фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які можуть виводитися з організму. В результаті біотрансформації утворюються терапевтично активні, індиферентні чи токсичні продукти. При

цьому речовини отримують більшу полярність і, як наслідок, вищу гідрофільність.

Розрізняють два типи реакцій метаболізму лікарських препаратів в організмі: **несинтетичні** (реакції I фази) і **синтетичні** (реакції II фази). Усі несинтетичні реакції метаболізму лікарських препаратів можна розділити на дві групи: реакції, що каталізуються ферментами ендоплазматичного ретикулуму (*мікросомні*), і реакції, що каталізуються ферментами, локалізованими в інших місцях (*немікросомні*). Несинтетичні реакції (I фаза) обумовлюють специфічну перебудову в молекулі субстрату з утворенням функціональних груп з активним атомом водню – оксигруп, первинних чи вторинних аміногруп, карбоксигруп тощо. У синтетичних реакціях (II фаза) по функціональних угрупованнях, що утворилися, проходить кон'югація з високополярними кислотними залишками, наприклад, із залишками глюкуронової, сірчаної, деяких амінокислот.

Існує кілька типів окислювально-відновних ферментативних реакцій. Ці реакції каталізуються ферментами системи цитохрому P450 (або CYP), флавінмонооксигенази та епоксидгідролази. Класифікація ферментів CYP-450 базується на особливостях структури: якщо співпадають 40-55 % амінокислот, ферменти відносять до однієї групи, якщо більше 55 % – до однієї підгрупи. Виділяють чотири родини ферментів CYP-450:

- Група 1: CYP1A
- Група 2: CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E
- Група 3: CYP3A
- Група 4: CYP4A

З цієї класифікації зрозуміло, що родини CYP1, CYP3 і CYP4 мають по одній групі і CYP2 має п'ять груп. Нижче приведені найбільш важливі представники підгруп:

- Підгрупа CYP1A: CYP1A1, CYP1A2
- Підгрупа CYP2A: CYP2A1, CYP2A5, CYP2A6
- Підгрупа CYP2B: CYP2B1, CYP2B2, CYP2B6
- Підгрупа CYP2C: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19
- Підгрупа CYP2D: CYP2D6, CYP2E1
- Підгрупа CYP3A: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
- Підгрупа CYP4A: CYP4A9, CYP4A11

CYP3A4 бере участь у біотрансформації більшості ліків, велика його кількість знаходиться за межами печінки. Підвищення метаболізму за рахунок CYP3A4 у шлунково-кишковому тракті може бути причиною зниження біодоступності багатьох ліків.

Гідролази (Пептидази). Глікозид-гідролази каталізують гідролітичне розщеплення і називаються відповідно до типу зв'язку, що розривається.

Ліази відщеплюють групи від молекули субстрату негідролітично. Вони також утворюють подвійні зв'язки чи приєднують групи по подвійних зв'язках. Вони можуть відщеплювати CO₂, H₂O, NH₃ і більш складні групи.

Трансферази переносять групи атомів за допомогою специфічних переносників, що діють як коферменти. Вони відіграють роль у біохімічних перетвореннях і можуть переносити метильні, карбоксильні, аміно-, сульфо-, формільні чи фосфорильні групи. Основним органом, у якому відбувається

метаболізм лікарських препаратів, є *печінка*. Менше значення мають нирки, м'язова тканина, стінка кишківника і легені.

Лікарські засоби ще до досягнення системного кровообігу можуть бути метаболізовані в епітелії ШКТ чи в печінці. Даний процес, названий **ефектом першого проходження**, знижує біологічну активність ліків.

Позаяк лікарські засоби, що призначаються всередину, до надходження в системну циркуляцію проходять через печінку, їх можна розділити на дві групи: перша – з **високим печінковим кліренсом**, друга – з **низьким**. Здатність печінки метаболізувати препарати першої групи залежить від швидкості їхньої доставки до печінки, тобто від печінкового кровотоку. Кінетика таких препаратів значно змінюється при захворюваннях, що порушують печінковий кровоток.

Для другої групи лікарських препаратів печінковий кліренс залежить не від швидкості печінкового кровотоку, а від ємкості ферментативних систем печінки, що метаболізують дані препарати.

На біотрансформацію лікарських засобів в організмі впливають багато чинників – вік, стать, зовнішнє середовище, характер харчування, захворювання тощо.

Як відомо, у плода і немовляти в печінці порівняно мало паренхіматозних і значно більше ретикулоендотеліальних клітин, тому печінка дитини витягує менше речовини з кровоносного русла й у меншому ступені затримує її у своїх клітинах. У печінці плоду і немовляти відзначається менша активність окислювальних ферментів, ніж у дорослої людини. У зв'язку з цим у I фазі утвориться менше гідроксильованих метаболітів і з'являються вони з меншою швидкістю, що затримує інактивацію шляхом утворення парних ефірів. Активність глюкуронідазної системи, що приводить до утворення глюкуронідів, розвинута недостатньо не тільки у немовлят, але й у дітей до 12 років. Тому в дітей значно повільніше метаболізуються бутамід, амідопірин, діазепам, левоміцетин тощо. Разом з тим у них у печінці можуть утворюватися незвичайні метаболіти, яких у нормі не виявляються в дорослих. Сульфатів (ацетиламінофену і ін.) у немовлят утворюється достатньо, але в процесі постнатального життя процес глюкуронізації стає переважаючим.

У процесі старіння організму людини відбуваються зміни кількості і розмірів частини клітинних елементів паренхіми, частково порушується кровоплин через печінку, знижуються її функції, у тому числі білокутворювальна й антитоксична. Зміна активності ферментних систем, що метаболізують ЛР, є однією з причин, що сповільнюють біотрансформацію ліків в організмі людей похилого і старечого віку й сприяють підвищенню їхньої концентрації в крові й у тканинах.

Під час вагітності знижується метаболізм ЛР в організмі людини. Зниження активності оксидаз і глюкуронілтрансферази може бути обумовлено високим рівнем гормонів при вагітності, а саме: прегнандіолу, прогестерону і естрогенів, що є субстратами для зазначених ферментів і здатних гнітити метаболізм ендогенних речовин.

Особливий практичний і теоретичний інтерес має з'ясування характеру змін біотрансформації ЛР при різних патологічних станах. При захворюваннях печінки, наприклад при цирозах, порушується не тільки функція печінкових

клітин, але і печінковий кровоплин. Тому особливо змінюється фармакокінетика препаратів з високим печінковим кліренсом.

До теперішнього часу встановлений ряд спадкових генетичних дефектів обміну, що призводять до атипічних реакцій на деякі лікарські препарати, вивченням яких займається наука фармакогенетика.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) відноситься до найпоширеніших фармакогенетичних дефектів. Носіями такого генетичного дефекту є не менш 200 млн. чоловік, найчастіше він зустрічається в жителів Середземноморського регіону. Сутність патологічного процесу при недостатності Г-6-ФД полягає в тому, що прийом деяких лікарських препаратів веде до масивного руйнування еритроцитів (тобто гемолітичних кризів). Тому при призначенні таких препаратів, як саліцилати, нітрофурани, сульфаніламід, аскорбінова кислота, метиленовий синій, нітрати, левоміцетин, фенацетин, потрібна певна обережність.

Недостатність ацетилтрансферази. Було виявлено, що переносимість тубазиду хворими неоднакова, у деяких хворих виникають важкі побічні явища: головний біль, блювота, біль за грудиною, поліневрит. Це явище має місце при дефекті ферменту, який інактивує ізоніазид – ацетилтрансферази, що необхідно враховувати при лікуванні туберкульозу. Зазначений фермент ацетилює також сульфаніламід, новокаїнамід.

Недостатність глюкуронілтрансферази. В основі спадкової негемолітичної жовтяниці лежить недостатність глюкуронілтрансферази – ферменту, що забезпечує утворення глюкуронідів білірубину і багатьох лікарських засобів. Деякі ліки (стрептоміцин, хлорамфенікол, прогестерон) гальмують і без того різко знижену активність ферменту, у зв'язку з чим їхнє застосування таким хворим протипоказане. Біотрансформація деяких лікарських засобів (кортизон, хлорміцетин) порушена: вони не перетворюються в глюкуроніди і кумулюють в організмі. Дози таких препаратів при даній патології повинні бути значно знижені.

Інші спадкові порушення біотрансформації ліків включають недостатність редуктази метгемоглобіну, каталази, бутирилхолінестерази, оксидаз.

2.2.5. Екскреція ліків

Розрізняють кілька шляхів виведення (екскреції) лікарських речовин і їхніх метаболітів з організму. До основних відносяться виведення з калом і сечею, менше значення має виведення з видихуванням повітрям, потом, слиною і слізною рідиною.

Виведення нирками. Лікарські речовини виводяться з сечею шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Велике значення має також їхня реабсорбція в канальцях нирок. Кров, що потрапляє в нирки, фільтрується в клубочках. При цьому ЛР проникають через стінку капілярів у просвіт канальців. Фільтрується тільки та частина ЛР, що знаходиться у вільному стані. При проходженні через канальці частина ЛР реабсорбується і повертається в плазму крові. Багато ЛР активно секретуються з капілярів і перитубулярної рідини в просвіт канальців. При нирковій недостатності клубочкова фільтрація знижується, і виведення різних ЛР порушується, що приводить до збільшення

їхньої концентрації в крові. Дозу препаратів, що виводяться із сечею, при прогресуванні уремії варто знизити. Слабкі кислоти швидше виводяться при лужній реакції сечі, а слабкі основи – при кислій.

Виведення з жовчю. З печінки ЛР у вигляді метаболітів чи у незміненому вигляді надходять у жовч шляхом пасивного транспорту чи за допомогою активних транспортних систем. Надалі ЛР чи їхні метаболіти виводяться із організму з калом. Під впливом ферментів ШКТ чи бактерійної мікрофлори вони можуть перетворюватися в інші сполуки, що реабсорбуються і знову поступають в печінку, де вступають у новий цикл метаболічних перетворень. Подібний цикл називається ентерогепатичною циркуляцією. На виведення ЛР з жовчю впливають молекулярна маса сполуки, її хімічна природа, стан гепатоцитів і жовчовивідних шляхів, інтенсивність зв'язування ЛР з клітинами печінки.

2.3. Основні принципи фармакодинаміки

Фармакодинаміка – розділ клінічної фармакології, який вивчає механізм дії і фармакологічний ефект ЛР. Основні механізми дії ліків включають:

- дія на специфічні рецептори (агоністи та антагоністи);
- вплив на активність ферментів (індукція і інгібування);
- вплив на мембрани клітин;
- пряма хімічна взаємодія ліків.

2.3.1. Види фізіологічних рецепторів

Ефект більшості лікарських препаратів є результатом їх взаємодії з макромолекулярними компонентами клітинних мембран. Ця взаємодія викликає біохімічні та фізіологічні зміни, що характеризують ефект препарату.

Термін рецептор застосовується до клітинної макромолекули, з якою препарат зв'язується для досягнення його ефекту. Протеїни відіграють найважливішу роль у формуванні рецепторів. Найбільш важливою групою рецепторів для ліків є протеїни, що фізіологічно працюють як рецептори ендогенних регуляторних лігандів (наприклад, рецептори гормонів, нейротрансмітерів). Багато ліків діють на такі рецептори і часто є високоселективними завдяки специфічності фізіологічних рецепторів.

Регуляторна активність рецептора може проявлятися як наслідок прямої дії на клітинні мішені, ефекторні протеїни, або через проміжні клітинні сигнальні молекули (трансдуктори). Взаємодію рецептора, клітинної мішені та проміжних молекул розглядають як рецептор-ефекторну систему.

Рецептори пов'язані з G-протеїном. Велике сімейство рецепторів для багатьох існуючих ліків (біогенні аміни, ейкозаноїди, пептидні гормони, опіоїди, амінокислоти) включає гетеротримерні регуляторні протеїни, що пов'язані з гуанінтрифосфатом (G-протеїни). G-протеїни є сигнальними трансдукторами, що передають інформацію від рецептора ефекторним протеїнам, таким як аденілатциклаза, фосфоліпаза C, фосфодіестерази, Ca^{2+} - та K^{+} -іонні канали мембрани.

Рецептори для ферментів. Велика група рецепторів з внутрішньою ферментною активністю включає протеїнкінази клітинної поверхні, що розповсюджують регуляторні сигнали через ефекторні протеїни на внутрішній

поверхні клітинної мембрани. Фосфорилювання протеїнів може змінювати біохімічну активність ефектора, або його взаємодію з іншими протеїнами. Більшість рецепторів, що є протеїнкіназами, фосфорилюють тирозин в субстраті. Ця група включає рецептори до інсуліну, факторів росту. Деякі рецепторні протеїнкінази фосфорилюють серин і треонін.

Для рецепторів, що зв'язують ендogenousні гормони (передсердні натрійуретичні пептиди, гуанілін та урогуанілін), внутріклітинною структурою є гуанілатциклаза (гуанілілциклаза), а не протеїнкіназа. Гуанілатциклаза бере участь в секреції вторинного месенжера циклічного гуанозинмонофосфату (ГМФ), який активує циклічну ГМФ-залежну протеїнкіназу і активує декілька нуклеотидних фосфодіестераз.

Іонні канали. Рецептори для деяких нейротрансмітерів формують селективні іонні канали. Ця група включає нікотинові холінергічні рецептори, рецептори ГАМК, рецептори для глутамату, аспартату та гліцину.

Рецептори що регулюють транскрипцію. Рецептори для стероїдних та тироїдних гормонів, вітаміну D, ретиноїдів – це розчинні протеїни, що зв'язуються з ДНК та регулюють транскрипцію специфічних генів.

Більшість рецепторів в структурі мають протеїни, їх агрегати і комплекси з нуклеїновими кислотами та низькомолекулярними сполуками.

2.3.2. Сигналізація за участю поверхневих рецепторів клітин і вторинних посередників

Водорозчинні сигнальні молекули, зокрема всі відомі нейрорегулятори, пептидні гормони і багато інших ліків приєднуються до специфічних білкових рецепторів на поверхні клітин-мішеней. Поверхневі рецептори зв'язують сигнальну молекулу (ліганд), проявляючи велику спорідненість до неї, і ця позаклітинна подія породжує позаклітинний сигнал, що змінює поведінку клітини. Оскільки вказані рецептори є нерозчинними інтегральними мембранними білками і складають зазвичай менше 1% загальної маси білків плазматичної мембрани, їх важко виділити і вивчити.

Число рецепторів конкретного ліганду може варіювати в межах від 500 до 100000 і більше на клітину; відразу після зв'язування ліганду рецептори можуть розташовуватися на плазматичній мембрані випадковим чином або скупчуватися в певних її ділянках.

Багато білкових сигнальних молекул потрапляє всередину клітин-мішеней шляхом ендоцитозу, опосередкованого рецепторами. Але деякі сигнальні молекули можуть впливати на клітини, не проникаючи в них.

Переважає більшість поверхневих рецепторів для гідрофільних сигнальних молекул, зв'язавши ліганд на **зовнішній** стороні мембрани, зазнає конформаційних змін. Такі зміни створюють внутрішньоклітинний сигнал, який змінює поведінку клітини-мішені. Внутрішньоклітинні сигнальні молекули часто називають **вторинними посередниками**, вважаючи «первинним посередником» позаклітинний сигнал.

Відомо два загальні способи створення внутрішньоклітинного сигналу поверхневими рецепторами. Один з них полягає в активації або інактивації ферменту, пов'язаного з плазматичною мембраною. Цей механізм працює

головним чином в електрично активних клітинах, наприклад в нейронах і м'язових волокнах. В деяких випадках вказаний фермент каталізує утворення розчинного внутрішньоклітинного медіатора, зміна концентрації якого служить сигналом. Другий спосіб дії рецепторів полягає в тому, що вони відкривають або закривають регульовані іонні канали плазматичної мембрани.

2.3.3. Адаптація клітин-мішеней

Клітини-мішені, що зазнавали дії сигнального ліганда протягом тривалого часу, часто втрачають здатність на нього реагувати. **Адаптація**, або *десенсибілізація*, зворотна і робить багато клітин особливо чутливими не до абсолютної величини концентрації хімічного сигналу, а до *зміни* цієї концентрації.

Сигнальні ліганди, що приєдналися до поверхневих рецепторів клітин-мішеней, нерідко захоплюються шляхом ендоцитозу, опосередкованого рецепторами. Оскільки ендоцитозні бульбашки зазвичай переносять свій вміст в лізосоми, ліганди, а часто і пов'язаний з ними рецептор розщеплюються гідролітичними ферментами. Цей процес не тільки є головним шляхом розпаду деяких сигнальних лігандів, але і відіграє важливу роль у регулюванні концентрації певних рецепторних білків на поверхні клітин-мішеней.

При незвично високих концентраціях сигнальних лігандів, наприклад адреналіну або ацетилхоліну, часто спостерігається інший тип регуляції поверхневих рецепторів. Такі ліганди не викликають ендоцитозу і розщеплювання комплексів ліганд-рецептор, але зворотно інактивують рецептори. Зворотна інактивація поверхневих рецепторів не обов'язково супроводжується втратою здатності зв'язувати ліганд. Довготривале приєднання ацетилхоліну до холінергічних рецепторів м'язової клітини в нервово-м'язовому з'єднанні примушує ці рецептори набувати неактивної конформації, але інактивовані рецептори як і раніше здатні зв'язувати ацетилхолін. Проте інактивовані рецептори не здатні, зв'язавши медіатор, відкривати іонні канали в плазмолемі і викликати потенціал дії. Наприклад, у наркоманів, які вживають морфін, клітини-мішені в мозку десенсибілізовані по відношенню до морфіну, проте мають нормальну кількість опіатних рецепторів.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки перорального шляху введення ліків.

Таблиця 1. Переваги і недоліки перорального шляху введення ліків.

Переваги	Недоліки
Зручність – компактність, безболісність, простота використання. Дешевизна – компактність, склянки і блістери з великою кількістю доз	Низька розчинність ліків може обумовлювати зниження біодоступності.

Різноманітність – таблетки швидкого вивільнення, капсули, таблетки повільного вивільнення, суспензії, настойки, відвари	
---	--

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки букального і сублінгвального шляхів введення ліків.

Таблиця 2. Переваги і недоліки букального і сублінгвального шляхів введення ліків.

Переваги	Недоліки
- Відсутність ефекту первинного проходження - Висока біодоступність - Швидка абсорбція внаслідок обільного кровопостачання - Стабільність ліків внаслідок нейтрального середовища	- Незручність тривалого знаходження препарату в ротовій порожнині - Препарат може бути проковтнутим, після чого він проходить пресистемний метаболізм - Використання тільки у малих дозах

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 3, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки підшкірного шляху введення ліків.

Таблиця 3. Переваги і недоліки підшкірного введення ліків.

Переваги	Недоліки
- Ліки можуть бути введені пацієнтом - Абсорбція повільна, але звичайно повна - Абсорбція поліпшується масажем і зігріванням - Для уповільнення абсорбції можуть бути добавлені місцеві анестетики	- Введення може бути болісним - Подразливі ліки можуть викликати пошкодження тканин судин. - Максимальний об'єм препарату складає 2 мл

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4, надайте приклади і поясніть переваги і недоліки внутрішньо м'язового шляху введення ліків.

Таблиця 4. Переваги і недоліки внутрішньом'язового шляху введення ліків.

Переваги	Недоліки
Може бути введений більший об'єм препарату у порівнянні з підшкірним шляхом введення	- Необхідність медичного персоналу, який володіє технікою маніпуляції - Місто ін'єкції впливає на швидкість абсорбції

• Можливе введення лікарського засобу у формі сповільненого вивільнення	• Розчинна рідина може всмоктатися швидше лікарського засобу, що може стати причиною його преципітації
---	--

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, поясніть швидкість розподілу та фармакологічні ефекти ліків у різних органах.

Таблиця 5. Індекс перфузії та частка від серцевого викиду різних органів здорової дорослої особи.

Органи	Індекс перфузії (мл/хв/мл тканини)	% від серцевого викиду
Кісткова тканина	0.02	5
Мозок	0.5	14
Жирова тканина	0.03	4
Серце	0.6	4
Нирки	4.0	22
Печінка	0.8	27
М'язи	0.025	15
Шкіра	0.024	6

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 6, поясніть швидкість розподілу та фармакологічні ефекти ліків у залежності від рівня альбуміну та глобуліну у плазмі крові.

Таблиця 6. Білки плазми крові з потенціальними місцями зв'язування для різних ліків.

Ліки та біологічні речовини	Протеїни
Кислоти: білірубін, жовчні кислоти, жирні кислоти, вітамін С, саліцилати, сульфонаміди, барбітурати, фенілбутазон, пеніциліни, тетрацикліни	Альбуміни
Луги: аденозин, стрептоміцин, хлорамфенікол, дигоксин	Глобуліни (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ)

Завдання 7. Ознайомтесь з таблицею 7, поясніть можливість впливу ступеня зв'язування ліків з білками плазми крові на їх фармакологічний ефект.

Таблиця 7. Ступінь зв'язування ліків з білками плазми крові.

Ліки	Ступінь зв'язування з	Ліки	Ступінь зв'язування з
------	-----------------------	------	-----------------------

	білками плазми крові		білками плазми крові
Амітриптилін	0.04	Саліцилова кислота	0.16
Циклоспорин	<0.1	Карбамазепін	0.2
Діазепам	0.01	Лідокаїн	0.30
Варфарин	0.03	Метотрексат	0.5
Хлорпромазин	0.04	Фенобарбітал	0.5
Іміпрамін	0.04	Дигоксин	0.70
Хлордіазепоксид	0.05	Прокаїнамід	0.84
Пропранолол	0.06	Гентаміцин	0.9
Дігітоксин	0.10	Ванкоміцин	0.9
Фенітоїн	0.10	Габапентин	0.97
Метадон	0.13	Етосуксимід	1.0
Вальпроєва кислота	0.15	Препарати литію	1.0

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 8, поясніть взаємодію ліків з індукторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

Таблиця 8. Найбільш поширені індуктори та їх субстрати.

Індуктори	Субстрати індукторів
Гризеофульвін	Варфарин
Барбітурати	Барбітурати, хлорамфенікол, хлорпромазин, кумаринові антикоагулянти, дігітоксин, естрадіол, фенітоїн, тестостерон
Фенілбутазон	Дігітоксин
Фенітоїн	Дексаметазон, дігітоксин, теофілін
Рифампіцин	Кумаринові антикоагулянти, дігітоксин, глюкокортикоїди, метадон, метопролол, оральні контрацептиви, преднізон, пропранолол

Завдання 9. Ознайомтесь з таблицею 9, поясніть взаємодію ліків з інгібіторами метаболізму. Проаналізуйте можливі зміни фармакологічних ефектів при цих взаємодіях.

Таблиця 9. Найбільш поширені інгібітори та їх субстрати.

Ферменти	Субстрати	Інгібітори
-----------------	------------------	-------------------

CYP3A	Антагоністи кальцію; антиаритміки (лідокаїн, мексилетин); інгібітори НМГ-CoA редуктази; циклоспорин, такролімус; індинавір, ритонавір	Аміодарон; кетоконазол; інтраконазол; еритроміцин, кларитроміцин; ритонавір
CYP2D6	Тимолол, метопролол, карведилол; кодеїн; пропafenон, трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин	Трициклічні антидепресанти; флуоксетин, пароксетин
CYP2C9	Варфарин; фенітоїн; гліпізид; лозартан	Аміодарон; флуконазол; фенітоїн
P-глікопротеїн	Дигоксин; інгібітори протеази; багато субстратів CYP3A	Аміодарон; верапаміл; циклоспорин; інтраконазол; еритроміцин

Завдання 10. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. Основні фармакокінетичні параметри і їх клінічне значення.

Фармакокінетичні параметри	Визначення	Клінічне значення
Період напіввиведення ($T_{1/2}$)		
Константа елімінації (K_{el})		
Період напівабсорбції ($T_{1/2a}$)		
Константа абсорбції (K_a)		
Об'єм розподілу (V_d)		
Рівноважна концентрація (C_{ss})		
Біодоступність (F)		
Кліренс (Cl)		

Завдання 11. Заповніть таблицю 11.

Таблиця 11. Основні шляхи виведення лікарських засобів з організму.

Шляхи виведення	Механізм виведення	Лікарські засоби
Із сечею		
З жовчю		
Через кишковник		
Зі слиною		
Через легені		
З потом		
З молоком		

Завдання 12. Заповніть таблицю 12.

Таблиця 12. Види дії ліків.

Види дії ліків	Характеристика	Препарати
1. Місцева		

3. Пряма (первинна)		
4. Непряма (вторинна)		
5. Селективна		
6. Неселективна		
6. Головна (основна, типова, характерна)		
7. Побічна		
а) негативна		
б) позитивна		

III. Навчальні задачі

Задача 1. Доведено, що 95% дози верапамілу (80мг) всмоктується у людини масою 70 кг. Тем не менш біодоступність верапамілу дорівнює лише 25 %. Враховуючи те, що швидкість кровотоку в печінці 1500 мл/хв, підрахуйте кліренс верапамілу.

Задача 2. Планується введення препарату внутрішньовенно з постійною швидкістю. Коефіцієнт елімінації препарату дорівнює 0,35 на годину. Навантажена доза не вводилась. Скільки часу необхідно для досягнення рівноважної концентрації?

Задача 3. Хвора В., 30 років, доставили у відділення реанімації у зв'язку з задихою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизаплідні засоби. На рентгенографії органів грудної порожнини справа у середній долі клиновидне затемнення легеневої тканини. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Хворий, 48 років, 10 років хворіє на цукровий діабет. Лікування отримує не регулярно. Протягом останніх 2 років почали терпнути стопи, потім кисті, з'явився біль у ногах, стало важко ходити. Об'єктивно: колінні рефлексі низькі, ахіллові – відсутні, різко знижені глибокі та поверхневі види чутливості в дистальних відділах ніг; стопи холодні та вологі. Хо́да з елементами атаксії. Мозочкова симптоматика відсутня. Які препарати слід призначити для запобігання подальшим ускладненням?

Задача 5. Чоловік, 48 років, скаржиться на сильний пекучий біль за грудниною, який віддає в ліву руку. Біль з'явився 3 години тому після психоемоційного напруження. Об'єктивно: у легенях вислуховується везикулярне дихання, ЧД – 18 за хвилину Тони серця приглушені, ЧСС відповідає величині пульсу і становить 86 за хвилину, АТ – 130/80 мм рт.ст. На ЕКГ: у грудних відведеннях підйом сегмента ST на 3 – 4 мм над ізолінією, високі зубці Т. Встановлено діагноз інфаркту міокарда. Яка тактика лікування є найбільш доцільною в цей час?

Задача 6. Чоловіка, 57 років, доставлено до приймального відділення зі скаргами на пекучий біль за грудниною, відчуття нестачі повітря, загальну слабкість. Об'єктивно: у легенях везикулярне дихання, у нижніх відділах

вислуховуються поодинокі вологі хрипи, ЧД – 24 за хвилину Тони серця приглушені, ЧСС – 98 за хвилину, АТ – 120/80 мм рт.ст. На ЕКГ – елевация сегмента ST у відведеннях V1–V3. Черговий лікар встановив діагноз ІХС, інфаркт міокарда. Із введення якого препарату слід розпочати лікування? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Жінка, 41 року, протягом 8 років хворіє на хронічний холецистит. Турбує майже постійний монотонний ниючий біль або відчуття тяжкості у правому підребер'ї, відчуття гіркоти у роті зранку, закріп. Під час пальпації живота відмічається незначна болючість у точці проекції жовчного міхура. Об'єм міхура після жовчогінного сніданку зменшився лише на 15 % (за даними УЗД). Призначення яких лікарських засобів найбільш доцільне?

Задача 8. Хворий, 45 років, 3 міс тому переніс великовогнищевий інфаркт міокарда; скаржиться періодичне серцебиття та задишку під час прискореної ходьби. Тони серця дещо приглушені. АТ – 170/90 мм рт.ст. Печінка – біля краю ребрової дуги, периферійних набряків немає. На ЕКГ: ЧСС – 94 за хвилину, рубцеві зміни в ділянці задньої стінки лівого шлуночка. Супутньої патології немає. Яку комбінацію ліків можна призначити для найбільш ефективної профілактики повторного інфаркту міокарда?

Задача 9. Хвора В., 70 років, надійшла в терапевтичний стаціонар зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 5 років, стан прогресивно погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–105 ударів у хвилину, ритм правильний. АТ–155/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 3 см виступає з-під краю реберної дуги. Набряки гомілок і стоп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,4 ммоль/л. Хворій призначений препарат дигоксин у добовій дозі 0,75 мг. На четвертий день прийому в неї з'явилася різка слабкість, нудота, відчуття перебоїв у роботі серця. На ЕКГ виявлена екстрасистолія. Концентрація дигоксина в сироватці крові 2,3 мг/мл. Визначте діагноз та вірогідний механізм погіршення стану пацієнтки.

Задача 10. У хворого на ревматоїдний артрит, який приймає 75 мг вольтарена на добу з гарним терапевтичним ефектом, в останній місяць стало відзначатися зниження ефективності препарату. При обстеженні виявилися ознаки загострення захворювання. У ході опитування з'ясувалося, що хворий останнім часом почав щодня вживати по 0,5 л мінеральної води «Миргородська». Що могло бути причиною зниження клінічного ефекту вольтарена?

Задача 11. Двом хворим ввели однакову кількість ніфедипіна. В організмі якого хворого і чому через дві години буде вище концентрація цього препарату, якщо в одного з них уражена печінка?

Задача 12. Хвора 33 років звернулася до терапевта зі скаргами на підвищену нервозність, необґрунтовану тривогу, емоційну напруженість і порушення сну. Свій стан хвора зв'язує з підвищеним навантаженням на роботі в останній місяць. В анамнезі: хронічний гепатит, хронічний холецистит. При об'єктивному обстеженні порушень з боку легень і серцево-судинної системи не виявлено. Хворій призначений діазепам у добовій дозі 10 мг. Через 2 тижні хвора знову звернулася до лікаря зі скаргами на появу галюцинацій, яскравих сновидінь, млявість і тремтіння пальців рук. Що привело до появи такої симптоматики? Запропонуйте план лікування цього пацієнта.

Задача 13. Хворому, який страждає на гіпертонічну хворобу і хронічний обструктивний бронхіт, призначили пропранолол у якості антигіпертензивного засобу. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилися приступи бронхіальної астми. Поясніть механізм цього ускладнення і помилку, допущену лікарем. Запропонуйте план раціональної фармакотерапії цього пацієнта.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Об'єм розподілу у азитроміцина дорівнює 30 л/кг. Правильною інтерпретацією цієї інформації є:

- A.** Азитроміцин ефективний тільки при внутрішньовенному введенні
- B.** Азитроміцин виводиться переважно нирками без проходження реакцій біотрансформації
- C.** Азитроміцин розподіляється переважно за межами судин і інтерстиціального середовища
- D.** Азитроміцин слабо зв'язується з протеїнами плазми
- E.** Азитроміцин не здатний проникати через гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри

Тест 2. Який з наступних шляхів введенні ліків передбачає ефект первинного проходження в печінці?

- A.** Інгаляційний
- B.** Внутрішньом'язовий
- C.** Внутрішньовенний
- D.** Пероральний
- E.** Сублінгвальний

Тест 3. Два ліки впливають на один вид тканин або один орган шляхом активації різноманітних рецепторів, що приводить до якісно протилежних ефектів. Який вид антагонізму представлений?

- A. Хімічний
- B. Фармакокінетичний
- C. Конкуренція
- D. Фармакологічний
- E. Фізіологічний

Тест 4. Який з наступних фармакокінетичний показників найбільш часто застосовують для визначення загальної кількості лікарського засобу, яке досягає органа-мішені після перорального введення?

- A. Максимальна концентрація лікарського засобу
- B. Час досягнення максимальної концентрації лікарського засобу
- C. Об'єм розподілу і константа пресистемного метаболізму
- D. Об'єм розподілу
- E. Площа під фармакінетичною кривою

Тест 5. Експериментально доказано, що 95% дози верапамілу (80 мг) всмоктується у людини масою 70 кг. Тем не менш біодоступність верапамілу дорівнює лише 25%. Враховуючи те, що швидкість кровотоку в печінці 1500 мл/хв визначте, який з наступних кліренсів верапамілу в печінці є правильним.

- A. 60 мл/хв
- B. 375 мл/хв
- C. 740мл/хв
- D. 1110 мл/хв
- E. 1425мл/хв

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	D	E	E	D

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Який з наступних показників розраховується як відношення між площею під фармакокінетичною кривою при пероральному введенні та площею під фармакокінетичною кривою при внутрішньовенному введенні одного і того ж препарату?

- A. Всмоктування
- B. Біодоступність
- C. Кліренс
- D. Константа елімінації
- E. Константа екскреції

Тест 2. Ми призначили перорально препарат, який є слабкою кислотою (pK_a 3,4). В шлунку pH складає 1,4, а pH в плазмі – 7,4. Препарат проникає через біологічні мембрани завдяки пасивній дифузії. Яке з наступних положень є коректним?

- A. Тільки іонізовані форми ліків будуть всмоктуватися зі шлунку в плазму
- B. Концентраційний коефіцієнт препарату (в шлунку і плазмі) буде складати 10000:1
- C. Препарат не буде проходити реакцію гідролізу соляною кислотою і, тому, не буде абсорбуватися
- D. Препарат не буде абсорбуватися, доки pH шлунку не буде рівною pK_a
- E. Препарат буде абсорбуватися і в плазмі концентрація неіонізованих молекул буде в 104 рази більше концентрації іонізованих молекул.

Тест 3. В дослідженні ввели рівні дози препарату внутрішньовенно і перорально. Зібрали по 7 зразків крові через рівні періоди часу після введення. Цій аналіз може дозволити підрахувати?

- A. Час дії препарату
- B. Ступінь зв'язування препарату з протеїнами плазми крові
- C. Пероральну біодоступність препарату
- D. Терапевтичну ефективність препарату
- E. Коефіцієнт елімінації препарату

Тест 4. Яка з наступних реакцій відноситься до другої фази реакцій біотрансформації?

- A. Формування сульфоксидів
- B. Відновлювання нітрогрупи
- C. Гідроліз ефіру
- D. Кон'югація з глюкуроновою кислотою
- E. Дезамінування

Тест 5. Препарат вводять внутрішньовенно за допомогою інфузомату. Який показник встановлює, скільки часу необхідно для досягнення рівноважної концентрації в крові?

- A. Об'єм розподілу
- B. Біодоступність
- C. Кліренс
- D. Період напіввиведення
- E. Швидкість інфузії (мг препарату за хвилину)

Тест 6. Планується введення препарату внутрішньовенно з постійною швидкістю. Коефіцієнт елімінації препарату дорівнює 0,35 на годину. Навантажена доза не вводилась. Скільки часу необхідно для досягнення рівноважної концентрації?

- A. 0,7 години
- B. 0,2 години
- C. 3,5 години
- D. 9 годин
- E. 24 години

Тест 7. Яке з наступних затверджень є правильним для I фази реакції біотрансформації?

- A. Додавання функціональної групи до субстрату, формування більш полярної молекули.
- B. Відщеплення азо-, карбоніл-, гідроксил-, нитро-, или сульфат- груп від субстрату
- C. Перетворення препарату в метаболіти, які менш токсичні и мають менший фармакологічний ефект
- D. Утворення адекватного рівня НАДФ для застосування в інших метаболічних реакціях
- E. Попередження утворення вільних радикалів

Тест 8. Допамін, адреналін (або норадреналін) і гістамін є важливими нейротрансмітерами. Коли ці речовини взаємодіють з периферичними рецепторами, вони викликають:

- A. Активацію аденілатциклази, що приводить до збільшення внутриклітинного рівня цАМФ
- B. Активацію фосфоліпази C
- C. Індукцію або інгибування синтезу ліганд-специфічних внутриклітинних протеїнів
- D. Відкриття або закриття іонних каналів
- E. Регулювання внутріклітинних вторинних месенджерів через рецептори зв'язування з G-протеїном

Тест 9. Які речовини елімінуються більш ефективно?

- A. Полярні речовини
- B. Ліпофільні речовини
- C. Слабкі кислоти
- D. Слабкі лужні речовини
- E. Кислоти

Е. Лужні речовини

Тест 10. Який побічний ефект найбільш вірогідно виникне при тривалому застосуванні трициклічних антидепресантів?

А. Кумуляція

В. Звикання

С. Синергізм

Д. Антагонізм

Е. Медикаментозна алергія

Тест 11. У хворого раніше відзначалася важка алергійна реакція на сульфаніламід. Чи можна йому в подальшому призначати в амбулаторних умовах тріампур?

А. Не можна

В. Можна зі зниженням дози

С. Можна при одночасному застосуванні антигістамінних засобів

Д. Можна при одночасному прийомі глюкокортикоїдів

Тест 12. На основі періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) визначають:

А. Разову дозу

В. Інтенсивність виведення ліків

С. Добову дозу

Д. Інтенсивність печінкового кліренсу

Е. Кратність прийому

Тест 13. Що характеризує швидкість виведення лікарських засобів з організму:

А. Біодоступність

В. Загальний кліренс

С. Період напіввиведення

Д. Біоеквівалентність

Тест 14. Величина біодоступності важлива для визначення:

А. Величини навантаженої дози

В. Кратності прийому

С. Шляхів введення лікарських засобів

Д. Швидкості виведення ліків

Е. Ефективності ліків

Тест 15. Об'єм розподілення характеризує:

А. Швидкість розпаду ліків

- В. Ефективність ліків
- С. Швидкість всмоктування ліків
- Д. Швидкість виведення ліків
- Е. Спроможність ліків проникати до органів і тканин

Тест 16. Вкажіть найбільш важливі процеси нефрона, що беруть участь у екскреції ліків:

- А. Гломерулярна фільтрація
- В. Активний транспорт мембрани клубочку
- С. Активна тубулярна секреція
- Д. Піноцитоз мембрани клубочку
- Е. Пасивна тубулярна реабсорбція
- Г. А, В, Д
- Д. А, С, Е
- Е. В, С, Д

Тест 17. Які речовини застосовуються для визначення швидкості клубочкової фільтрації?

- А. Інулін
- В. Креатинін
- С. р-аміногипурова кислота
- Д. Тетраетіламоній
- Е. А, В
- Г. А, В, С
- Д. А, В, С, Д

Тест 18. В якій ситуації слабкі кислоти виводяться швидше?

- А. При лужній тубулярній сечі
- В. При кислій тубулярній сечі
- С. Концентрація у плазмі крові дорівнює концентрації у сечі
- Д. Екстракційний коефіцієнт наближається до нуля
- Е. А, В
- Г. А, В, С
- Д. А, В, С, Д

Тест 19. В якій ситуації слабкі луги виводяться швидше?

- А. При лужній тубулярній сечі
- В. При кислій тубулярній сечі

- C. Концентрація у плазмі крові дорівнює концентрації у сечі
- D. Екстракційний коефіцієнт наближається до нуля
- E. А, В
- F. А, В, С
- G. А, В, С, D

Тест 20. Які ліки можуть екскретуватися легеньми?

- A. Кислі речовини
- B. Газоподібні речовини
- C. Заряджені речовини
- D. Етанол
- E. Лужні речовини
- F. А, В, С, D
- G. В, D

Тест 21. Які речовини можуть накопичуватися у молоці матері?

- A. Кислі речовини
- B. Лужні речовини
- C. Етанол
- D. Сечовина
- E. Заряджені речовини
- F. А, В, С
- G. А, В, С, D

Тест 22. Які речовини досягають концентрації у молоці матері, що дорівнює концентрації в плазмі крові?

- A. Кислі речовини
- B. Лужні речовини
- C. Етанол
- D. Сечовина
- E. Заряджені речовини
- F. А, В, С
- G. С, D

Тест 23. Які речовини досягають концентрації у молоці матері, що нижче концентрації в плазмі?

- A. Кислі речовини
- B. Лужні речовини

- C. Етанол
- D. Сечовина
- E. Заряджені речовини
- F. А, В, С
- G. А, В, С, D

Тест 24. Які речовини застосовуються для визначення ниркового кровообігу?

- A. Інулін
- B. Креатинін
- C. p-Аміногипурова кислота
- D. Тетраетіламоній
- E. А, В
- F. А, В, С
- G. А, В, С, D

Тест 25. Які реакції відносять до I фази біотрансформації?

- A. Окислення
- B. Відновлення
- C. Гідроліз
- D. Ацетилювання, метилювання
- E. Кон'югація з глюкуроною кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами
- F. А, В, С
- G. D, E

Тест 26. Які реакції відносять до II фази біотрансформації?

- A. Окислення
- B. Відновлення
- C. Гідроліз
- D. Ацетилювання, метилювання
- E. Кон'югація з глюкуроною кислотою, глутатіоном, гліцином, сульфатами
- F. А, В, С
- G. D, E

Тест 27. Що таке enteroгепатична рециркуляція?

- A. Найбільш важлива реакція печінки

В. Феномен, при якому кон'югати екскретуються у жовч, після чого у кишковнику руйнуються ферментами мікрофлори, а вільна лікарська речовина всмоктується у системну циркуляцію.

С. Більшість реакцій біотрансформації у печінці

Д. Реакції біотрансформації у кишковнику

Е. А, В

Ф. А, D

Г. А, В, С

Тест 28. Який ензим цитохрому Р450 бере участь у біотрансформації більшості ліків?

А. CYP1A1

В. CYP2A5

С. CYP2B6

Д. CYP2C19

Е. CYP2D6

Ф. CYP3A4

Г. CYP4A9

Тест 29. Які речовини активують реакції біотрансформації?

А. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид

В. Барбітурати, фенітоїн

С. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви

Д. Грейпфрутовий сік

Е. Гризеофульвін, рифампіцин

Ф. А, С, D

Г. В, Е

Тест 30. Які речовини гальмують реакції біотрансформації?

А. Алопуринол, хлорамфенікол, ізоніазид

В. Барбітурати, фенітоїн

С. Циметидин, кетоконазол, пероральні контрацептиви

Д. Грейпфрутовий сік

Е. Гризеофульвін, рифампіцин

Ф. А, С, D

Г. В, Е

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	B	E	C	D	D	D	B	E	A	B

№ тесту	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Відповідь	A	E	B	C	E	G	E	A	B	G

№ тесту	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Відповідь	A	C	B	C	F	G	B	F	G	F

Заняття 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ЛІКУВАННІ КОРОНАРОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця
2. Нітрати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. β -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Антагоністи кальція: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Гіполіпідемічні ліки: групи, механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. ЛЗ для лікування серцевої недостатності: групи, механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування ішемічної хвороби серця.

Цілі фармакотерапії стенокардії включають:

- купірування кожного нападу стенокардії;
- профілактику нових нападів стенокардії.

Цілі лікування стенокардії принципово можуть бути досягнуті двома основними шляхами:

- Зменшення потреби міокарду в кисні;
- Поліпшення доставки кисню міокарду.

Основні напрями фармакотерапії стабільної стенокардії включають:

- покращання коронарного кровообігу (нітрати);
- зниження потреби міокарда в кисні (β -адреноблокатори);
- зниження тону периферичних артерій (антагоністи кальцію);
- покращання мікроциркуляції (антиагреганти);
- зниження підвищеного загального рівня холестерину (гіполіпідемічні засоби).

Основні напрями фармакотерапії нестабільної стенокардії включають:

- Покращання коронарного кровообігу (нітрати);
- Зниження потреби міокарда в кисні (β -адреноблокатори);
- Зниження тону периферичних артерій (антагоністи кальцію);
- Запобігання тромбоутворення (антикоагулянти);
- Покращання мікроциркуляції (антиагреганти);

- Усунення больового синдрому (наркотичні анальгетики, нейролептики, транквілізатори).

2.2. Нітрати

Для купірування нападу стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин або ізосорбід дінитрат для сублінгвального застосування), що забезпечує швидкий початок розвитку ефекту (до 5 хвилин).

Для лікування стенокардії використовують органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбиду-5-мононітрат або ізосорбід динітрат). Всі органічні нітрати є донаторами оксиду азоту, який викликає генералізовану вазоділатацию. В результаті зменшується перед- і постнавантаження на серце, що призводить до зниження потреби міокарду в кисні. Також за рахунок розширення коронарних артерій поліпшується доставка кисню міокарду.

У разі неефективності ЛЗ після одноразового прийому, можна прийняти до трьох таблеток протягом 15 хвилин з інтервалом 5 хвилин. Тривалість дії сублінгвального нітрогліцерину – до 20 хвилин, ізосорбиду динітрату – до 6 годин.

Всі нітрати мають схожі побічні ефекти, хоча інтенсивність деяких рацій залежить від препарату і дози. До найбільш поширених побічних ефектів нітратів відносять: головний біль, гіпотензію, запаморочення, слабкість. Може виникати гіперемія обличчя внаслідок ділатції дрібних судин. З'явлення деяких побічних ефектів залежить від методу введення. Контактний дерматит може виникнути після призначення термальних форм нітратів. Тім не менш, відсутність цих ефектів ще не свідчить про зниження активності препарату. У багатьох випадках побічні ефекти нітратів з часом зменшуються і можуть навіть зникати.

Нітрати протипоказані, якщо пацієнт має гіперчутливість до нітратів, закритовугольну глаукому, гіпотензію, геморагічний інсульт (так як нітрати можуть підвищити внутрішньочерепний тиск), конструктивний перикардит. Нітрати використовуються обережно, якщо у пацієнта спостерігається тяжке захворювання печінки або нирок, тяжка травма голови, гострий інфаркт міокарда, гіпотиреоз, під час вагітності та лактації.

Гіпотензивний ефект нітратів може підсилитися при одночасному використанні з антигіпертензивними засобами, алкоголем, фенотіазінами. При внутрішньовенному використанні нітрати можуть знижувати фармакологічну активність гепарину. Концентрація нітратів у плазмі крові може підвищитися при одночасному використанні з ацетилсаліциловою кислотою.

2.3. β -Адреноблокатори

β -Адреноблокатори знижують частоту і силу серцевих скорочень, за рахунок чого зменшується потреба міокарду в кисні. Дія розвивається через десятки хвилин, що не дозволяє використовувати їх для купірування нападу. Використовують тільки для профілактики нападів стенокардії навантаження.

Механізм дії β -адреноблокаторів пов'язаний з блокадою β -адренорецепторів серця (зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирок (зниження активності ренін – ангіотензин – альдостеронової системи) і судин

(вазоконстрикція). β -Адреноблокатори можуть також стимулювати утворення оксиду азоту ендотелієм судин (небіволол).

2.4. Антагоністи кальцію

Дигідропиридинові антагоністи кальцію зменшують вміст кальцію в гладком'язових клітках судин, знижуючи тонус і розширюючи їх, за рахунок чого знижують рівень артеріальний тиск і навантаження на міокард. Антагоністи кальцію, розширюючи коронарні судини, покращують доставку міокарду кисню. Використовуються для профілактики нападів стенокардії спокою і навантаження. Антагоністи кальцію дигідропиридинового ряду є препаратами вибору при вазоспастичній стенокардії. Антагоністи кальцію фенілалкіламінового ряду широко використовуються при лікуванні надшлункових аритмій. Дигідропиридины та бензотіазепіни широко використовуються в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Побічні ефекти антагоністів кальцію рідко є причиною їх відміни. До найбільш поширених побічних ефектів відносять: запаморочення, нудота, діарея, закріпи, периферичний набряк, головний біль, брадикардія (фенілалкіламіни), тахікардія (дигідропиридины), висип на шкірі, роздратованість.

Антагоністи кальцію протипоказані при гіперчутливості, слабкості синусового вузлу, блокада AV-вузлу II, III ступеня (за виключенням функціонуючого пейсмекера), гіпотензії, дисфункції шлуночків, кардіогенному шоці. Антагоністи кальцію застосовуються обережно в періоди вагітності та лактації, у пацієнтів з застійною серцевою недостатністю, при порушенні функції печінки або нирок. Ефект антагоністів кальцію посилюється при одночасовому прийомі з циметидином, ранітидином. Може виникнути послаблення фармакологічного ефекту антагоністів кальцію при призначенні разом з фенобарбіталом або фенітоїном. Антагоністи кальцію при одноразовому призначенні з ацетилсаліциловою кислотою пригнічують функцію тромбоцитів, чим викликає з'явлення синців, петехій та кровотеч. Адитивний депресивний ефект пригнічення міокарда спостерігається при введенні фенілалкіламінів разом з β -адреноблокаторами. При призначенні антагоністів кальцію з дигоксином підвищується ризик розвитку дигіталісної інтоксикації.

2.5. Гіполіпідемічні ліки

Мета гіполіпідемічної терапії - це первинна або вторинна профілактика атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань (ASCVD).

2.5.1. Статини

До зменшення синтезу холестерину приводить конкурентне пригнічення ГМГ-КоА-редуктази в каскаді холестерину, що протікає в печінці. По механізму зворотного зв'язку це викликає збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ в гепатоцитах, що приводить до захоплення ХС ЛПНЩ і зниженню рівня холестерину в плазмі крові, знижується також вміст триглицеридів в плазмі крові. Крім гіполіпідемічної дії статини володіють антидисліпопротеїдемічною дією, тобто зменшують вміст ліпідів в ліпопротеїнах низької щільності і ліпопротеїнах дуже низької щільності, а також збільшують їх вміст в

ліпопротеїнах високої щільності. Сучасні рекомендації радять застосовувати статини у всіх пацієнтів з встановленими ASCVD для вторинної профілактики, з сімейною гіперхолестеринемією, з цукровим діабетом у віці 40-75 років та рівнем ЛПНЩ у плазмі крові ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) та у пацієнтів для первинної профілактики без діабету та з оціненим 10-річним ризиком ASCVD $\geq 7.5\%$. На жаль, терапія статинами дуже часто не дає бажаний результат та навіть оптимальна терапія ними має високий залишковий ризик ASCVD. Тому, на сьогодні розроблені та розроблюються інноваційні ЛЗ, покликані подолати цю проблему.

2.5.2. Інгібітори всмоктування холестерину

Езетіміб (Езетрол, Ліпобон) пригнічує інтестинальну резорбцію холестерину з їжі та жовчі ентероцитами за рахунок блокади специфічних стеролтранспортерів NPC1L1. В той же час він не впливає на тригліцериди, жирні кислоти та жиророзчинні вітаміни. Це призводить до зниження плазмової концентрації холестерину внаслідок підвищення катаболізму ліпопротеїнів, що містять Апо-B100. У порівнянні з плацебо езетіміб знижує всмоктування холестерину на 54%, знижує у крові рівні ЛПНП майже на 20%, загального холестерину майже на 15%, тригліцеридів майже на 11%. На сьогодні, згідно рекомендацій Європейського суспільства кардіології (2024 р.), як засіб другого ряду, може застосовуватися в комбінації зі статинами або, внаслідок повної непереносимості статинів, в якості монотерапії чи в комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами. Добова доза 10 мг одноразово, незалежно від часу доби та прийому їжі. Побічні дії спостерігаються не частіше за плацебо (з боку травного тракту, підвищення трансаміназ, міалгії). Протипоказаний при печінковій або нирковій недостатностях. Даних про застосування у дітей та вагітних немає.

2.5.3. Фібрати

Фібрати (похідні фіброевої кислоти: фенофібрат, клофібрат, безафібрат, гемфіброзил) є агоністами PPAR α та збільшують активність ліпопротеїніпаз і знижують синтез тригліцеридів. Зменшують синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності і збільшують розпад ЛПНЩ і за рахунок цього знижується зміст ХС. За даними досліджень фібрати призводять до зниження тригліцеридів приблизно на 50%, підвищує рівень ХС ЛПВЩ приблизно на 20%, знизити загальний ХС приблизно на 10%. Для зниження ризику ASCVD фібрати приймаються одночасно зі статинами. Серед побічних ефектів лікування фібратами слід виділити: біль у животі, закрепи, діарея, запаморочення, головний біль, судоми ніг.

2.5.4. Бемпедоева кислота

Як відомо, ацетил-КоА є прекурсором ГМГ-КоА і має вирішальне значення для біосинтезу ХС. Таким чином, інгібування ферменту АТФ-цитрат-ліази (АЦЛ) веде до зниження ацетил-КоА та синтезу ХС, що веде до підвищення кількості рецепторів до ЛПНЩ, а це в свою чергу веде до зниження рівня ХС в плазмі. Бемпедоева кислота (Nilemdo) – це мала молекула, яка діє як селективний

антагоніст АЦЛ. Вона застосовується як проліки і потребує активації ацил-КоА-синтетазою-1 з дуже довгим ланцюгом, яка головним чином експресується у печинці. Ця особливість активного компоненту ЛЗ мінімізує його вплив на інші тканини, крім печинки. Бемпедоева кислота призначається у дозі 180 мг раз на день в якості моно- або комбінованої терапії зі статинами, езетимібом. В клінічних дослідженнях застосування бемпедоївої кислоти продемонструвало зниження рівня ХС ЛПНЩ на 17-28% через 12 тижнів, у комбінації з езетимібом зниження досягає 38%. Серед побічних ефектів бемпедоевої кислоти відмічались рідкісні випадки назофарингиту, інфекції сечовивідних шляхів, артралгії, які за частотою зустрічались менше, чим при застосуванні плацебо.

2.5.5. Інгібітори PCSK9 (моноклональні антитіла)

Інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) це відносно новий революційний клас ЛЗ для зниження ЛПНЩ. На сьогоднішній день є два офіційно зареєстрованих FDA представника цієї групи: алірокумаб (Praluent) та еволокумаб (Repatha). PCSK9 в нормі задіяна у деградації рецепторів до ЛПНЩ у печинці. Зв'язування PCSK9 моноклональними антитілами знижує деградацію рецепторів до ЛПНЩ та підвищує кліренс ЛПНЩ. Ін'єкція інгібітора PCSK9 призводить до стійкого зниження концентрації ЛПНЩ (у середньому на 50-60%) впродовж декількох тижнів. Вони можуть застосовуватися як у комбінації зі статинами, так і в монотерапії. Випускаються у формі аутоін'єкторів для підшкірного введення 1 раз в 2 або 4 тижня. Серед спектру проявів побічної дії цих ЛЗ можна відмітити реакції у місці уколів, з боку м'язів (міалгія, біль у спині, артралгія, м'язові спазми), грипоподібний стан, неспецифічний або головний біль.

2.5.6. Інші інгібітори PCSK9 (малі інтерферуючі РНК)

Інклісіран (Leqvio) є синтетичною малою інтерферуючою РНК (siRNA), яка кон'югована з триантенними вуглеводами N-ацетилгалактозаміну (GalNAc), які у свою чергу спрямовують siRNA в печінку, перериваючи «друк» білка PCSK9 з генетичної матриці, відомої як матрична РНК. Інклісіран виготовляється у вигляді розчину для підшкірних ін'єкцій (284 мг) 1 раз на 3 або 6 місяців. Інклісіран призначений у випадках, коли холестерин не контролюється належним чином за допомогою препаратів першого ряду, таких як статини, езетиміб або езетиміб з бемпедоевою кислотою (у тих, хто не переносить статини). Найпоширенішими побічними ефектами, про які повідомлялося, є біль і почервоніння або висип у місці ін'єкції. Не взаємодіє з іншими ліками.

2.5.7. Похідні омега-3 жирних кислот

Омега-3 жирні (ейкозапентаєнова, докозагексаєнова) кислоти проявляють свою дію через PPAR-опосередкований шлях. Незважаючи на те, що омега-3 жирні кислоти рекомендовані пацієнтам із тяжкою гіпертригліцеридемією, більшість досліджень не підтвердили їхню перевагу у первинній або вторинній профілактиці ASCVD у пацієнтів, які проходять терапію статинами. Дослідження REDUCE-IT продемонструвало значущий позитивний ефект

екозапент етилу відносно зниження кардіоваскулярного ризику, але за думкою науковців цей результат слід інтерпретувати з обережністю.

2.5.8. Інші гіполіпідемічні ЛЗ

Завдяки наявності нових та більш ефективних гіполіпідемічних ліків, інформація про ЛЗ з груп секвестрантів жовчних кислот і нікотинової кислоти вже має скоріше історичне значення. Розробки та дослідження інноваційних ефективних та безпечних ЛЗ тривають. Серед них:

- Пемафібрат, перший селективний модулятор PPAR α , демонструє сприятливий баланс користі та ризику порівняно з фенофібратом у ранніх фазах досліджень, але, здається, не вдалося зменшити ASCVD у дослідженні PROMINENT.
- Евінакумаб, моноклональне антитіло, що інгібує ANGPTL3, знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові у пацієнтів з рефрактерною гіперхолестеринемією, які отримували максимальні переносимі дози статинів та інші ліпідознижувальні препарати, такі як інгібітори PCSK9.
- Антисенс-олігонуклеотиди, націлені на apoC3, ANGPTL3 і Lp(a), значно послаблюють дисліпідемічні стани.
- ApoA1 міметичний пептид розглядається як потенційний засіб для використання атерозахисних ефектів ХС ЛПВЩ, але потребує додаткових доказів.

2.6. ЛЗ для лікування серцевої недостатності

Для лікування серцевої недостатності (СН) застосовується ЛЗ з різними фармакодинамічними властивостями. На сьогоднішній день для фармакотерапії різних форм хронічної СН (ХСН) рекомендовано використовувати діуретики, інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), інгібітори АПФ (ІАПФ) антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АРА), інгібітори неперілізину, антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів (MRA), бета-адреноблокатори, а також інгібітори If-потoku. За останні декілька років новими в цьому списку стали SGLT2, інгібітори неперілізину та інгібітори If-потoku.

Також для лікування СН іноді застосовують глікозидні кардіотоніки (серцеві глікозиди), які підвищують ефективність та поліпшують скорочувальну функцію міокарда, наслідком чого є збільшення перфузії всіх тканин організму. Ці ліки вже досить тривалий час застосовуються для лікування СН. Блокатори фосфодіестерази III (мілрінон) застосовують для короткотривалого лікування серцевої недостатності. Незважаючи на те, що раніше кардіотоніки входили в основне лікування серцевої недостатності, на теперішній час вони відносяться до лікування другого ряду.

2.6.1. Інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2)

Інгібітори SGLT2, або гліфлозіни, спочатку застосовувались для лікування діабету 2 типу. За рахунок блокади SGLT2 знижується реабсорбція глюкози з

канальців нирок. Але згодом, в низці досліджень було продемонстровано, що у пацієнтів, які приймали різні інгібітори SGLT2, істотно знижувалися ризики серцево-судинної смертності та госпіталізацій внаслідок СН. Емпагліфлозін (Jardince) та дапагліфлозін (Foghiga) можуть застосовуватися тривало у пацієнтів з ХСН зі збереженою або легко зниженою фракцією викиду ЛШ один раз на добу внутрішньо. Серед побічних ефектів слід зауважити на розвитку гіпоглікемії на тлі спільного прийому з іншим цукрознижувальними ЛЗ.

2.6.2. Комбінація інгібітору непрілізину та АРА

Сакубітріл/валсартан (Uperio) - комбінація інгібітору непрілізину сакубітріла та АРА валсартана призводить до значного поліпшення роботи серця та зменшення госпіталізацій і смертності від СН за рахунок підвищення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду, зниження рівнів NT-proBNP, альдостерона та ендотеліну-1, що призводить в свою чергу до підвищення натрійурезу, діурезу і вазодилатації. Початкова доза складає 100 мг внутрішньо 2 рази на добу з можливістю подальшого збільшення. Також існують особливості застосування в залежності від вихідного прийому ІАПФ або АРА, рівню калію у крові та АТ. Впродовж терапії Uperio найчастіше повідомлялося про розвиток гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок. Не рекомендується до прийому у вагітних та при годуванні груддю.

2.6.3. Інгібітори If-потoku

Івабрадін (Coraxan), за рахунок впливу на спонтанну діастолічну деполяризацію на рівні синусового вузла (селективна та специфічна блокада If-потoku синусового вузла серця), регулює ЧСС та покращує насосну функцію серця. Він діє виключно на синусовий вузол і не впливає на внутрішньопередсердну, атріовентрикулярну та внутрішньошлуночкову провідність, скоротливість міокарда та реполяризацію шлуночків. Івабрадін також може взаємодіювати із подібним до If-потокom синусового вузла Ih-потокom сітківки ока, що може призводити до появи у таких пацієнтів побічних зорових феноменів (фосфенів). Початкову дозу івабрадіну для лікування ХСН складає 5 мг внутрішньої два рази на добу з можливістю титрації дози у бік підвищення або зниження в залежності від ефектів. Серед найчастіших побічних ефектів також слід відмітити можливість розвитку брадикардії. Протипоказаннями до призначення івабрадіну є вагітність, годування груддю, спільне застосування с окремими інгібіторами Р450 (протигрибкові ЛЗ, макроліди тощо), верапамілом, ділтіаземом, деякі порушення ритму серця, ЧСС менше 70/хв. до початку лікування, гіпотензія, кардіогенний шок, гострий інфаркт міокарда, наявність гострої або нестабільної СН та штучного водія ритму.

2.6.4. Антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів (MRA)

Антагоністи рецепторів альдостерону (спіронолактон, еплеренон) блокують дію гормону, який природним чином виробляється наднирковими залозами, що може спричинити погіршення серцевої недостатності. MRA впливають на баланс

води та солей, що надходять із сечею, і є слабкими діуретиками. Вони допомагають знизити АТ та зменшити застійні явища. Показано, що МРА є особливо ефективними при прогресуючій СН та часто приймаються разом з іншими препаратами для лікування СН. Було показано, що МРА зменшують кількість госпіталізацій, пов'язаних із СН, продовжують життя та покращують толерантність до фізичних навантажень та якість життя. Препарат цієї групи іноді можуть впливати на функцію нирок, а також підвищувати рівень калію. Це особливо важливо для пацієнтів, які також застосовують ІАПФ або АРА.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте нітрати для:

- 1) лікування приступу стенокардії напруження;
- 2) профілактики виникнення нових приступів при стенокардії напруження;
- 3) контролю артеріального тиску під час операції;
- 4) контролю артеріального тиску у післяопераційний період;
- 5) лікування хронічної серцевої недостатності з інфарктом міокарду.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування нітратів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Нітрогліцерин сублінгвально	Лікування і профілактика розвитку приступу стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість	1 таблетка під язик, можна повторити через 5 хвилин до 3 таблеток
Нітрогліцерин внутрішньовенний (Perlinganit)	Контроль АТ під час операції, ХСН з ІМ	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість	Звичайно 5 мкг/хв з внутрішньовенною інфузією, дозу можна підвищити до 20 мкг/хв
Нітрогліцерин подовженого виділення (Nitrong)	Профілактика виникнення приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість	2.5–2.6 мг 3 рази/добу, чотири рази на добу перорально до 26 мг чотири рази на добу
Нітрогліцерин трансдермальна система (Deponit)	Профілактика виникнення приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя	Одна система на день 0.2–0.8 мг/годину
Нітрогліцерин місцево (Nitrobid)	Профілактика і лікування приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість,	2–7 см кожні 4–8 годин

		почервоніння обличчя	
Ізосорбїду динїтрат (Cardiket)	Профілактика і лікування приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя	Початкова доза 5–20 мг перорально; підтримуюча доза 10– 40 мг 2-3 рази на добу, таблетки подовженого виділення: 40 мг/добу; максимальна доза 160 мг/добу
Ізосорбїду мононітрат (Efox long)	Профілактика приступів стенокардії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість, почервоніння обличчя	20 мг два рази на добу через 7 годин перорально; таблетки подовженого вивільнення: 30–240 мг на добу
Нікорандил	Симптоматичне лікування стабільної стенокардії при недостатній ефективності або поганій переносимості антиангінальних ЛЗ першої лінії	Головний біль, гіпотензія, запаморочення, слабкість	10-20 мг 2 рази на добу

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2 і пояснить взаємодії нітратів.

Таблиця 2. Взаємодії нітратів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Нітрати	Антигіпертензивні ліки, алкоголь, антагоністи кальцію, фенотіазини	Посилення гіпотензивного ефекту
	Ацетилсаліцилова кислота	Підвищення концентрації нітратів в плазмі
Нітрогліцерин внутрішньовенно	Гепарин	Послаблення ефекту гепарину

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 3, призначте антагоністи кальцію пацієнту з:

- 1) фібриляцією передсердь;
- 2) мерехтінням передсердь;
- 3) стабільною стенокардією;
- 4) гіпертонічною хворобою;

- 5) пароксизмальною суправентрикулярною тахікардією;
- 6) вазоспастичною стенокардією;
- 7) нестабільною стенокардією;
- 8) ХСН.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністів кальцію.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Амлодипін (Norvasc)	Гіпертензія, стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія	Запаморочення, головний біль, нудота, діарея, закріп, висип, кашель, периферичний набряк, брадикардія, нервовість, AV-блокада, почервоніння обличчя, закладеність носу	5–10 мг перорально один раз на добу
Ніфедипін (Adalat)	Вазоспастична і стабільна стенокардія, гіпертензія (для тривалого лікування тільки форми подовженого вивільнення)	Запаморочення, головний біль, нервовість, нудота, діарея, закріп, периферичний набряк, біль за грудиною, брадикардія, AV- блокада, почервоніння обличчя, висип, закладеність носу, кашель	10–20 мг 3 рази/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу; подовженого виділення: 30–60 мг/добу перорально; може підвищуватися до 120 мг/добу
Дилтіазем	Стабільна стенокардія, гіпертензія, фібриляція або тріпотіння передсердь, пароксизмаль- на суправен- трикулярна тахікардія	Запаморочення, головний біль, діарея, закріп, нервовість, нудота, периферичний набряк, брадикардія, біль за грудиною, AV- блокада, почервоніння обличчя, висип, кашель, закладеність носу	Таблетки: 30–360 мг/добу. Парентерально: 0.25 мг/кг внутрішньовенно болюсно; 5–15 мг/годину внутрішньовенно
Верапаміл	Суправентри- кулярна тахіаритмія, тимчасовий контроль швидкого шлуночкового ритму при тріпотінні або фібриляції	Закріп, запаморочення, головний біль, нудота, периферичний набряк, гіпотензія, аритмії, ХСН	Перорально: початкова доза 80– 120 мг 3 рази/добу; підтримуюча доза 320–480 мг/добу. Парентерально: тільки внутрішньовенно; початкова доза 5– 10 мг на протязі 2

	передсердь, біль за грудиною, нестабільна стенокардія, гіпертензія		хвилин; можна повторити: 10 мг через 30 хвилин.
--	--	--	---

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4 і поясните взаємодії антагоністів кальцію.

Таблиця 4. Взаємодії антагоністів кальцію.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Антагоністи кальцію	Циметидин, ранітидин	Посилення ефекту антагоністів кальцію
	Фенобарбітал, фенітоїн	Послаблення ефекту антагоністів кальцію
	Ацетилсаліцилова кислота	З'явлення синців, петехій та кровотеч внаслідок пригнічення функції тромбоцитів
	β-Адреноблокатори	Адитивний депресивний ефект на міокард
	Дигоксин	Підвищення ризику дигіталісної інтоксикації

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, призначте β-адреноблокатори пацієнту з:

- 1) фібриляцією передсердь;
- 2) стабільною стенокардією;
- 3) гіпертонічною хворобою;
- 4) ХСН;
- 5) глаукомою;
- 6) інфарктом міокарда.

Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування β-адреноблокаторів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Атенолол	Стенокардія напруги, гіпертензія, інфаркт міокарда	Слабкість, гіпотензія, слабкість, погіршення зору, закладення носу, імпотенція, зниження лібідо, висип, ХСН, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія	50—100 мг/добу перорально один раз на добу; 5 мг внутрішньовенно; через 10 хвилин можна повторити до 2 разів
Бетаксолол (Lokren)	Гіпертензія, глаукома	Слабкість, сонливість, імпотенція, гіпотензія, хронічна	10—20 мг один раз на добу перорально

		серцева недостатність, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія	
Бисопролол	Гіпертензія	Слабкість, гіпотензія, слабкість, погіршення зору, закладення носу, висип, хронічна серцева недостатність, брадикардія, набряк легень, кардіоміопатія	2.5–20 мг один раз на добу перорально
Лабеталол	Гіпертензія	Слабкість, слабкість, ортостатична гіпотензія, імпотенція, сонливість, брадикардія, набряк легень, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія	200—400 мг два рази на добу до 2400 мг/добу; 20–80 мг внутрішньовенно; можна вводити кожні 10 хвилин до 300 мг
Метопролол	Гіпертензія, стенокардія напруги, інфаркт міокарда, серцева недостатність	Слабкість, ортостатична гіпотензія, імпотенція, сонливість, брадикардія, набряк легень, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія	Гіпертензія стенокардія: 100–400 мг/добу перорально; інфаркт міокарда: 25—100 мг два рази на добу перорально; 5 мг кожні 2 хвилини внутрішньовенно до 3 доз

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 6 і пояснить взаємодії β -адреноблокаторів.

Таблиця 6. Взаємодії β -адреноблокаторів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
β -Адреноблокатори	Верапаміл	Посилення ефекту β -адреноблокаторів
	Індометацин Ібупрофен Барбітурати	Послаблення ефекту β -адреноблокаторів
	Діуретики	Посилення гіпотензивного ефекту β -адреноблокаторів
	Клонідин	Парадоксальний гіпертензивний ефект
	Лідокаїн, циметидин	Ризик підвищення концентрації в плазмі і розвиток токсичних ефектів β -адреноблокаторів

Завдання 7. Ознайомтесь з таблицею 7, призначте інгібітори ГМГ-КоА редуктази пацієнту:

- 1) для попередження інфаркту міокарда;
- 2) з гіперліпідемією;
- 3) для зниження концентрації в крові загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності;
- 4) для попередження транзиторних ішемічних атак, інсульту.

Таблиця 7. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Розувастатин (Crestor)	Гіперліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності; підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності	Цукровий діабет, головний біль, абдомінальний біль, закріп, нудота, міалгія	5—40 мг/добу перорально
Аторвастатин (Liprimar)	Гіперліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності; підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—80 мг/добу перорально
Флувастатин (Lescol)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	20—80 мг/добу перорально
Ловастатин (Mevacor)	Гіперліпідемія і дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії ІХС	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—80 мг/добу перорально
Правастатин (Lipostat)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, для гальмування прогресії	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	10—40 мг/добу перорально

	ішемічної хвороби серця, для попередження інфаркту міокарда, для зниження ризику інсульту, транзиторної ішемічної атаки		
Симвастатин (Zocor)	Гіперліпідемія та дисліпідемія, зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності	Головний біль, метеоризм, абдомінальний біль, спазми, закріп, нудота	5–80 мг/добу перорально

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 8 і поясните взаємодії інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

Таблиця 8. Взаємодії інгібіторів ГМГ-КоА редуктази.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Інгібітори ГМГ-КоА редуктази	Інгібітори всмоктування холестерину	Адитивний антигіперліпідемічний ефект
	Еритроміцин, циклоспорин	Підвищення ризику кардіоміопатії
	Пероральні антикоагулянти	Підвищення антикоагулянтного ефекту

Завдання 9. Заповніть таблицю 9.

Таблиця 9. Основні напрямки фармакотерапії стенокардії.

Напрямки фармакотерапії	Групи ліків	Ліки
1. Збільшення доставки кисню до міокарда 2. Зниження потреби міокарда в кисні 3. Поліпшення реологічних властивостей крові 4. Покращення ліпідного профілю 5. Покращення метаболізму в міокарді		

Завдання 10. Заповніть таблицю 10.

Таблиця 10. Гіполіпідемічні ліки.

Групи ліків	Механізм дії	Ліки
1. Статини 2. Фібрати 3. Інгібітори всмоктування холестерину 4. Бемпедоева кислота 5. Інгібітори PCSK9 6. Похідні омега-3 жирних кислот		

Завдання 11. Заповніть таблицю 11.

Таблиця 11. ЛЗ для лікування серцевої недостатності.

Групи ліків	Механізм дії	Ліки
1. Діуретики 2. Інгібітори АПФ/АРА 3. Інгібітори SGLT2 4. Комбінація інгібітору неперілізіну та АРА 5. Інгібітори If-потoku 6. Антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів 7. Серцеві глікозиди 8. Інгібітори ФДЕ III		

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 12, призначте інгібітори SGLT2 для лікування:

- 1) цукрового діабету 2 типу;
- 2) ХСН.

Таблиця 12. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібіторів SGLT2.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Емпагліф лозін (Jardince)	Цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність зі збереженою або легко зниженою фракцією викиду ЛШ	Гіпоглікемія (при спільному застосуванні з препаратами сульфонілсечовини), інфекції сечостатевого органів, відчуття спраги, свербіж, сип, підвищення рівня ліпідів у сироватці, поліурія.	10–25 мг/добу перорально
Дапагліф лозін (Forxiga)	Цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність зі збереженою або легко зниженою фракцією викиду ЛШ, хронічна хвороба нирок	Гіпоглікемія (при спільному застосуванні з препаратами сульфонілсечовини), інфекції сечостатевого органів, відчуття спраги,	5-10 мг/добу перорально

		запаморочення, свербіж, сип, підвищення гематокриту, рівня ліпідів у сироватці, зниження кліренсу нирок, дизурія, поліурія.	
--	--	--	--

Завдання 13. Ознайомтесь з таблицею 13 і проаналізуйте взаємодії серцевих глікозидів.

Таблиця 13. Взаємодії серцевих глікозидів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Дигоксин	Аміодарон, бензодіазепіни, циклоспорин, індометацин, інтраконазол, макроліди (еритроміцин, кларитроміцин), пропафенон, спіронолактон, тетрацикліни, верапаміл	Рівень дигоксина в плазмі крові може підвищитися, що є загрозою розвитку токсичності
	Перорально аміноглікозиди, антациди, протипухлинні засоби (блеоміцин, кармустин, циклофосфамід, метотрексат, and вінкрестин), активований вугіль, пеніциламін, рифампіцин, сульфасалазин	Рівень дигоксина в плазмі крові може зменшитися
	Тіреоїдні гормони	Ефективність дигоксина може зменшитися
	Тіазидні і петльові діуретики	Може виникнути електролітний дисбаланс, що сприяє розвитку аритмій

Завдання 14. Ознайомтесь з таблицею 14, призначте блокатори фосфодіестерази ІІІ для лікування серцевої недостатності.

Таблиця 14. Застосування, побічні ефекти та дозування блокаторів фосфодіестерази ІІІ.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Інамринон	Серцева недостатність	Аритмія, гіпотензія, нудота, блювота, абдомінальний біль,	Внутрішньовенно: 0.75 мг/кг болюсно, можна повторити через 30

	коротким курсом	анорексія, гепатотоксичність	хвилин; підтримуюча доза: внутрішньовенно 5—10 мкг/кг/хв, не перевищувати добову дозу 10 мг/кг
Мілринон	Серцева недостатність	Шлуночкові аритмії, гіпотензія, біль у грудях, головний біль, гіпокаліємія	Внутрішньовенно: до добової дози 1.13 мг/кг

Завдання 15. Ознайомтесь з таблицею 15, призначте адренергічні лікарські засоби для лікування:

- 1) серцевої недостатності;
- 2) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні органічного захворювання серця;
- 3) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні травми;
- 4) декомпенсації серця під час хірургічної операції на серці;
- 5) декомпенсації серця внаслідок депресії скорочувальної функції міокарду на фоні ниркової недостатності;
- 6) блокади серця;
- 7) гострого синусита;
- 8) приступу бронхіальної астми;
- 9) відкрито-кутової глаукоми;
- 10) шоку;
- 11) гіпотензії.

Таблиця 15. Застосування, побічні ефекти та дозування адренергічних лікарських засобів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Добутамін	Декомпенсація серця внаслідок депресії скорочувальної функції	Головний біль, нудота, підвищення ЧСС, підвищення систолічного АТ, серцебиття, біль в грудній клітині	2.5—15 мкг/кг/хв внутрішньовенно (до 40 мкг/кг/хв)
Допамін	Шок при ІМ, травма, операція на серці, ниркова недостатність,	Нудота, блювота, ектопічний ритм, тахікардія, стенокардичний біль,	2—50 мкг/кг/хв внутрішньовенно

	декомпенсована ХСН	серцебиття, гіпотензія, диспное	
Норадреналін	Шок, гіпотензія, зупинка	Головний біль, запаморочення, брадикардія, гіпертензія	1 мг/мл у 1000 мл 5% розчину глюкози, 2—3 мл/хв внутрішньовенно
Адреналін	Лікування і профілактика зупинки серця, блокада серця	Занепокоєння, інсомнія, головний біль, запаморочення, нудота, дизурія	Зупинка серця: 0.5—1.0 мг внутрішньовенно

Завдання 16. Ознайомтесь з таблицею 16 і проаналізуйте взаємодії адренергічних лікарських засобів.

Таблиця 16. Взаємодії адренергічних лікарських засобів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Добутамін	β- Адреноблокатори	Підвищення ризику гіпертензії
Допамін	Інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти	Посилення ефекту допаміна
	Фенітоїн	Підвищення ризику судом, гіпотензії, брадикардії
Адреналін	Трициклічні антидепресанти	Підвищення ризику симпатоміметичних ефектів
	Пропранолол	Гіпертензія
	Бета-адренергічні ліки	Послаблення бронходилатуючого ефекту

III. Навчальні задачі

Задача 1. Хворий, 38 р., напади за грудинного болю почастишали, викають не тільки при навантаженні, а і в спокої, їх тривалість збільшилась до 15-20 хвилин. Хворий вимушений приймати до 15 таблеток нітрогліцерину на добу. В анамнезі - Q-інфаркт два роки тому. Об'єктивно: пульс – 76 за хвилину, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт.ст., на ЕКГ – вогнищеві зміни в зоні інфаркту. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. Хворий К., 48 р. скаржиться на інтенсивний біль за грудиною, задуху, кашель із виділенням пінистого харкотиння. Стан важкий, акроціаноз, клекочуще дихання, пульс 100 за хвилину, АТ 180/110 мм рт.ст. При аускультатії серцеві тони приглушені, в нижніх відділах легень – вологі хрипи. На ЕКГ: патологічний зубець Q у I, aVL, V1-V6 відведеннях,

зміщення ST на 4 мм вище ізолінії. Яке ускладнення розвинулось у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Хвора 63 років скаржиться на інтенсивний біль в правій половині грудної клітки, задишку, кровохаркання, які виникли раптово при фізичному навантаженні. Стан важкий. Дифузний ціаноз. Тони серця приглушені, акцент II тону над легеневою артерією. Над нижнім відділом правої легені – вологі хрипи. АТ – 110/90 мм рт.ст., на ЕКГ - електрична вісь серця відхилена вліво, симптом Q_{III}SI, „p-pulmonale” в II та III відведеннях. Який Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Хворий 65 р., який готувався до хірургічного лікування з приводу варикозного розширення вен лівої гомілки, після ходьби втратив свідомість, верхня половина грудної клітки ціанотична. В легенях ослаблене везикулярне дихання. ЧСС-140 за хвилину, ЧД 40 за хвилину АТ 65/40 мм рт.ст. На ЕКГ - синдром Q_{III}SI, повна блокада правої ніжки пучка Гіса, негативний Т у відведеннях III, aVF, V₁-V₃. Про виникнення якого ускладнення можна думати в першу чергу? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Хвора 55 років скаржиться на дуже сильні болі за грудиною, в епігастрії, нудоту. Скарги з'явилися вперше за 3 години до госпіталізації. АТ 120/70 мм рт.ст., пульс 80 за хвилину, аритмічний. Над нижніми відділами легень вологі хрипи. ЕКГ: підйом сегменту ST у II, III, aVF відведеннях, зниження ST у відведеннях V₁-V₄. Який діагноз виставлено хворому? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. В лікарню поступив хворий 66 років з діагнозом „Гострий Q-інфаркт міокарда”. Больовий синдром пройшов, але з'явився напад задухи. Об'єктивно: пульс 100 за хвилину. АТ–120/80 мм рт.ст; перший тон на верхівці ослаблений, вислуховується протодіастолічний ритм галопу, акцент другого тону над легеневою артерією, в легенях – везикулярне жорстке дихання та сухі хрипи, в нижніх відділах – вологі дрібнопухирчасті хрипи. Яке ускладнення виникло у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Хвора 63 років, була госпіталізована зі скаргами на сильний біль в епігастрії. В анамнезі перенесений пів року назад дрібновогнищевий інфаркт міокарда. Об'єктивно: АТ 150/85 мм рт.ст., пульс 60 за хвилину, тони серця приглушені. Живіт при пальпації м'який, чутливий в епігастрії. Печінка біля краю реберної дуги. Набряків немає. Лабораторні дані: лейкоцити $9,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ 16 мм/год. Дані ЕКГ: ритм синусовий, правильний, елевація сегменту ST і патологічний Q у відведеннях III і aVF. Який з діагнозів найбільш ймовірний в даному випадку? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 8. Хворий 54 роки, госпіталізований зі скаргами на пекучий, стискаючий біль за грудиною, з іррадіацією в ліве плече, не купірується нітрогліцеринном, наростаючу задишку. Об'єктивно: шкіра бліда, пульс – 112 за хвилину, ритмічний, слабкого наповнення. АТ 70/50 мм рт.ст., тони серця глухі. Дихання везикулярне. Живіт м'який, не болючий. ЕКГ: ритм синусовий, зниження вольтажу зубця R, різкий підйом ST над ізолінією та негативний T у відведеннях I, II, aVL, V1-4. Яке ускладнення виникло? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 9. Хворий С., 27 років, наркоман, скаржиться на кволість, лихоманку, пекучий біль в ділянці серця, задишку в спокої, біль в м'язах та суглобах. Стан важкий, гектична лихоманка. Шкіра кольору „кави з молоком”, пульс – 110 за хвилину, ритм „перепілки”, систолічний шум на верхівці, акцент II тону над легеневою артерією. З крові висівається *Streptococcus pyogenus*. Який діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Хвора А., 68 років, надійшла в терапевтичний стаціонар зі скаргами на задишку, що виникає при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття, набряки ніг, загальну слабкість. Вважає себе хворою протягом 6 років, стан прогресивно погіршується. В анамнезі: часті пневмонії, захворювання нирок (яке саме, хвора не пам'ятає). При обстеженні: дихання жорстке, сухі розсіяні хрипи. ЧСС–110 ударів у хвилину, ритм правильний. АТ–150/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка на 2-3 см виступає з-під краю реберної дуги. Набряки гомілок і стоп. Сечовипускання вільне. При біохімічному дослідженні сечовина крові 14,2 ммоль/л. Хворій призначений препарат дигоксин у добовій дозі 0,75 мг. На четвертий день прийому в неї з'явилася різка слабкість, нудота, відчуття перебоїв у роботі серця. На ЕКГ виявлена екстрасистолія. Концентрація дигоксина в сироватці крові 2,2 мг/мл. Визначте діагноз та вірогідний механізм погіршення стану пацієнтки. Запропонуйте план лікування даного стану.

Задача 11. Хворий М., 39 років, з вираженою емоційною лабільністю, плаксивістю скаржиться на сильні болі в ділянці серця у вигляді колючих, що виникають без певної причини, іррадіюють в хребет, купіруються сибазоном. Призначте план обстеження і лікування.

Задача 12. У хворі діагноз: ІХС, стенокардія напруги, III функціональний клас. Дані ліпідограми: рівень загального холестерину – 8,6 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької щільності – 7,0 ммоль/л, тригліцеридів – 5,2 ммоль/л. Призначте план обстеження і лікування.

Задача 13. Хворий Г., 68 років, зі стабільною стенокардією Ви призначаєте ізокет в аерозольній формі. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях введення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

Задача 14. Хворому К, 56 років, призначений нітрогліцерин сублінгвально з приводу стенокардії. Що пацієнт повинен знати з приводу прийому препарату, його зберігання?

Задача 15. Хворий В., 42 роки, отримує пропранолол. Що пацієнт повинен знати з приводу прийому препарату?

Задача 16. Хворий Ж., 78 років, приймає дигоксин на протязі 3 тижнів. Що Ви повинні з'ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування? Дайте поради хворому щодо прийому цього препарату.

Задача 17. Хворий В., 54 роки, з тяжкою гіпотензією, призначили допамін. Який режим дозування цього препарату? Що Ви повинні з'ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування?

Задача 18. Хвора Ф., 19 років, з алергічним ринітом, приймає нафтизин. Що Ви повинні з'ясувати для аналізу ефективності та безпеки лікування? Дайте поради щодо корекції фармакотерапії.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Хворий, 56 р., госпіталізований з гострим трансмуральним інфарктом міокарда передньої стінки лівого шлуночка, раптово відчув задишку, підсилився ангінозний біль, з'явився кашель. Об'єктивно: стан тяжкий, дихання клекочуще, ціаноз, набухання шийних вен, пульс 100 на хв, АТ 180/110 мм рт.ст., тони серця ослаблені, в легенях розсіяні великопузирчасті вологі хрипи. Яку схему препаратів для надання невідкладної допомоги необхідно застосувати?

- А. Аналгін, лідокаїн, гідрокортизон, допамін
- В. Верапаміл, дигоксин, еуфілін, преднізолон
- С. Дроперидол, пропранолол, мезатон, димедрол
- Д. Морфін, нітрогліцерин, пентамін, фуросемід
- Е. Фентаніл, ніфедипін, карведілол, гідрокортизон

Тест 2. У хворого, 38 р., на протязі тижня скаржитися на напади за грудинного болю тривалістю до 15-20 хвилин, які стали виникати не тільки при навантаженні, а і в спокої, вимушений приймати нітрогліцерин до 15 таблеток на добу. В анамнезі Q-інфаркт два роки тому. Об'єктивно: пульс 90 на хвилину, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт.ст., на ЕКГ - вогнищеві зміни в зоні інфаркту. Яку схему препаратів для надання невідкладної допомоги необхідно застосувати?

- А. Аспірин, верапаміл, нітросорбід
- В. Аспірин, пропранолол, нітросорбід
- С. Ніфедипін, метопролол, нітросорбід

D. Стрептокіназа, метопролол, нітросорбід

E. Аспірин, актилізе, нітросорбід

Тест 3. У хворої з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок раптово з'явився різкий біль у грудній клітці справа, кровохаркання, виражена задуха, запаморочення. Об'єктивно: ціаноз шиї, обличчя. Пульс – 116 за хвилину, аритмічний. АТ - 110/70 мм рт.ст., тони серця різко ослаблені. ЧД – 26 на хвилину. При аускультції: справа – вологі дрібнокаліберні хрипи. На ЕКГ – QS в III відведенні. Який з препаратів слід призначити?

A. Кордіамін

B. Нітропрусід натрію

C. Пентамін

D. Стрептокіназа

E. Строфантин

Тест 4. У хворого з лівобічною пневмонією, раптово стан різко погіршився: посилилась задишка, з'явився біль у грудній клітці зліва, виник приступ ядухи. Під час кашлю виділяється пінисте харкотиння рожевого кольору. Об'єктивно: ортопное, дифузний ціаноз, акроціаноз. Над легеньми – велика кількість вологих хрипів, більше в нижніх відділах. пульс – 100 на хвилину, АТ-140/90 мм.рт.ст. Тони серця різко ослаблені, аритмічні. Який препарат першочергово треба ввести хворому?

A. Еуфілін в/в

B. Коргліккон в/в

C. Нітрогліцерин в/в

D. Преднізолон в/в

E. Фентаніл в/в

Тест 5. Хворий 60 років скаржиться на приступи серцебиття, задишку, стискаючий біль в ділянці серця. Рік тому переніс інфаркт міокарду. Акроціаноз, тони серця приглушені. АТ – 110/70 мм рт.ст. ЕКГ: ритм правильний, несинусовий, ЧСС – 180 за хвилину, комплекс QRS деформований, ширина – 0,14 с, з дискордантним зміщенням сегменту ST, негативний Т. Який засіб слід ввести першочергово?

A. Верапаміл

B. Лідокаїн

C. Натрію аденозинтрифосфат

D. Пропранолол

E. Строфантин

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
---------	---	---	---	---	---

Відповідь	D	B	D	C	B
-----------	---	---	---	---	---

Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь

Тест 1. У чоловіка К., 74 роки, в анамнезі – тромбофлебіт вен нижніх кінцівок, виникли задуха, біль за грудиною, потім втрата свідомості. ЕКГ: ЧСС – 130 за хвилину, глибокі зубці S_I та Q_{III} , підйом сегмента ST у відведеннях III, aVF. Призначення якої групи препаратів є найбільш доцільним в даному випадку?

- A. Антагоністи кальцію
- B. Бета-блокатори
- C. Інгібітори АПФ
- D. Нітрати
- E. Тромболітики

Тест 2. Хворий 55 р. 5 років страждає на стенокардію напруги, відмічає задишку, раптовий інтенсивний пекучий біль за грудиною, що триває 2,5 години. На ЕКГ ритм синусовий, правильний, ЧСС 100 за хвилину, у V_3 - V_5 сегмент ST на 8 мм над ізолінією. Тони серця ослаблені. АТ – 140/90 мм рт.ст. Які заходи невідкладної допомоги слід вжити першочергово?

- A. Електрокардіостимуляція
- B. Інгаляція кисню
- C. Інфузія гепарину
- D. Інфузія допаміну
- E. Тромболітична терапія

Тест 3. Хвора В., 30 років, доставили у відділення реанімації у зв'язку з задухою, яка виникла 1 годину потому, кашель, тахікардію. Хвора страждає на хронічний тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок. Постійно приймає пероральні протизаплідні засоби. На рентгенографії органів грудної порожнини справа у середній долі клиновидне затемнення легеневої тканини. Які лікарські засоби Ви призначите у першу чергу?

- A. Гепарин
- B. Діуретики
- C. Еуфілін
- D. Нітрогліцерин
- E. Серцеві глікозиди

Тест 4. Хворий С. 48 років, скаржиться на несподівану задуху, слабкість. Знаходиться у кардіологічному відділенні біля 12 годин, отримує гепарин, аспірин, стрептокіназу. Збуджений, шкіра холодна, волога, ціаноз. Пульс слабого наповнення, ритмічний, 135 у хвилину, АТ 60/40 мм рт.ст. У нижніх відділах легень вологі хрипи. На ЕКГ у відведеннях V_3 - V_6

комплекс QRS типу QS, під'їм сегменту ST вище ізолінії, позитивний зубець T. З якого препарату необхідно починати невідкладну терапію?

- A. Альбумін
- B. Верапаміл
- C. Дигоксин
- D. Дофамін
- E. Фуросемід

Тест 5. У хворого 43 років, що 2 неділі тому переніс гострий інфаркт міокарду та продовжує прийом антикоагулянтів, виникла гостра надниркова недостатність (синдром Ватерхауза-Фридеріксена). Збуджений, скаржиться на біль в животі, загальну слабкість. Симптоми подразнення очеревини відсутні. АТ – 70/50 мм рт.ст., пульс – 116 за хвилину, температура тіла – 38,2° С. Хворому показане негайне введення:

- A. Гепарину
- B. Еритроцитарної маси
- C. Етамзилату
- D. Кортикостероїдів
- E. Наркотичних аналгетиків

Тест 6. Хворий, 56 р., скаржиться на стискаючий біль за грудиною, який з'явився після фізичного навантаження. Самостійно прийняв 3 таблетки нітрогліцерину з інтервалом в 5 хв. При об'єктивному огляді: пульс – 88 в хв., ритмічний, АТ 140/90 мм рт.ст.; тони серця ослаблені, діяльність ритмічна. Провести ЕКГ немає можливості. Необхідно призначити:

- A. 2 % нітрогліцеринову мазь
- B. Внутрішньовенно інфузію 0,01% розчину нітрогліцерину
- C. Нітрогліцерин сублінгвальний спрей
- D. Нітрогліцерин трансдермальний пластир
- E. Сублінгвально ще 1 табл. нітрогліцерину

Тест 7. В процесі інтубації внаслідок подразнення рефлексогенних зон гортані та трахеї настала рефлекторна зупинка серця. Який препарат слід ввести в першу чергу в систему кровообігу в процесі реанімації?

- A. Атропін
- B. Еуфілін
- C. Натрію гідрокарбонат
- D. Промедол
- E. Серцеві глікозиди

Тест 8. У хворого 39 років, який страждає на ІХС з порушення ритму серця, під час апендектомії розвинулась фібриляція шлуночків серця. Багаторазові дефібриляції та введення адреналіну і лідокаїну ефекту не мали. Які препарати необхідно використати для підвищення ефективності дефібриляції?

- А. Атропін
- В. Калія хлорид
- С. Кальція хлорид (глюконат)
- Д. Кордарон (аміодарон)
- Е. Фіноптін (ізоптін)

Тест 9. Хворий поступив до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, запаморочення, поганий сон. ЧСС – 104 у хв., АТ – 180/95 мм рт.ст. Які фармакологічні засоби є препаратами вибору:

- А. Спіронолактон
- В. Амлодипін
- С. Метопролол
- Д. Дигоксин

Тест 10. Хворий страждає на стенокардію напруги II функціонального класу. АТ – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 56 ударів за хвилину. Які з антиангінальних препаратів не раціонально призначати цьому хворому:

- А. Триметазидин, ізосорбїду динітрат
- В. Верапаміл, бісопролол
- С. Ізосорбїду динітрат
- Д. Амлодипін, каптопріл
- Е. Ірбесартан, фуросемід

Тест 11. У хворого Е., 52 роки, після прийому ніфедипіну у таблетках в дозі 80 мг 4 рази на добу з'явилося відчуття жару, почервоніння обличчя, збудження. Як необхідно розцінити це явище?

- А. Як побічну дію препарату, що пов'язана з його фармакодинамікою і не потребує відміни
- В. Як ознаку передозування препарату, необхідно зменшити дозу
- С. Як прояв алергії або індивідуальної несумісності, необхідно призначити антигістамінні препарати
- Д. Як небажану побічну дію, необхідно зупинити прийом препарату
- Е. Як психологічну реакцію хворого на прийом препарату

Тест 12. У чому перевага застосування комбінації тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ:

- A. Тіазидні діуретики підвищують екскрецію сечової кислоти
- B. Інгібітори АПФ попереджують розвиток гіпокаліємії, що може виникнути внаслідок прийому тіазидних діуретиків
- C. Зменшується вірогідність розвитку колапсу
- D. Підвищується рівень натрію в сечі
- E. Покращуються реологічні властивості крові

Тест 13. Який препарат раціонально призначити хворому зі стабільною стенокардією і бронхіальною астмою?

- A. Метопролол
- B. Амлодипін
- C. Фуросемід
- D. Спіронолактон
- E. Бісопролол

Тест 14. Найбільш важлива фармакологічна дія верапамілу, що відрізняє його від амлодипіну, є:

- A. Вірогідність комбінованої терапії з β -блокаторами і дигоксином
- B. Рефлекторна тахікардія
- C. Гальмування швидкості проведення в АВ-вузлі
- D. Венодилатація, що може стати причиною ортостатичної гіпотензії
- E. Суттєвий позитивний інотропний ефект

Тест 15. Який фармакологічний ефект дигоксину найбільш часто є причиною його призначення?

- A. Збільшення швидкості деполяризації в СА-вузлі
- B. Зниження автоматизму в передсердях
- C. Зниження автоматизму в шлуночках
- D. Гальмування АВ-вузла
- E. Гальмування провідності в передсердях, пучку Гіса і волокнах Пуркін'є

Тест 16. Розвиток толерантності до нітратів залежить:

- A. Від недостатньої дози
- B. Від прийому великих доз
- C. Від тривалого прийому
- D. Від тривалого прийому без дотримання принципу переривчастого лікування
- E. Від супутніх захворювань

- Тест 17.** Швидкий розвиток толерантності до нітратів у літньому і старечому віці частіше усього обумовлений:
- A. віковим зниженням синтезу NO в стінці коронарної судини
 - B. підвищенням синтезу окису азоту
 - C. пригніченням синтезу окису азоту обумовленим прийманням нітратів
 - D. пригніченням синтезу окису азоту обумовленим прийманням нітратів, на фоні знижених метаболічних процесів у стінці судини
 - E. зниженням артеріального тиску
- Тест 18.** Група ділтіазема:
- A. Розширює артерії і вени всього організму
 - B. Розширює коронарні артерії
 - C. Підвищує активність симпатичного відділу нервової системи
 - D. Сповільнює провідність
 - E. Не змінює скоротність міокарда
- Тест 19.** Застосування верапамілу показане:
- A. При тахікардії
 - B. При брадікардії
 - C. При наявності блокад провідної системи
 - D. При наявності суправентрикулярних розладів ритму
 - E. При зниженні скорочувальної функції міокарда
- Тест 20.** Механізм дії бета-адреноблокаторів при ІХС:
- A. Збільшення споживання кисню міокардом
 - B. Зниження споживання кисню міокардом
 - C. Коронародилація
 - D. Коронароспазм
 - E. Поліпшення ліпідного профілю
- Тест 21.** Група сиднонімінів для лікування ІХС показані:
- A. При вираженому коронарному атеросклерозі
 - B. При підвищеному кінцевому диастолічному тиску в лівому шлуночку
 - C. При фібриляції шлуночків
 - D. При наявності розладів провідності
 - E. При брадікардії
- Тест 22.** Переважний механізм дії інгібіторів АПФ при ІХС:

- A. Уповільнення частоти серцевих скорочень
- B. Зниження переднавантаження лівого шлуночка серця
- C. Прискорення синтезу альдостерону
- D. Поліпшення колатерального коронарного кровообігу
- E. Нормалізація кровообігу в нирках

Тест 23. Методика переривчастого лікування нітратами літніх і старих людей:

- A. Відміна нітратів без підключення інших лікарських засобів
- B. Відміна нітратів і призначення антагоністів кальцію
- C. Відміна нітратів і призначення сиднонімінів
- D. Відміна нітратів і призначення бета-адреноблокаторів
- E. Відміна нітратів і призначення серцевих глікозидів

Тест 24. Найбільш загрозливі розлади функцій організму при застосуванні наркотичних анальгетиків при інфаркті міокарда у літніх і старих хворих:

- A. Різке зниження артеріального тиску
- B. Різке підвищення артеріального тиску
- C. Брадикардія
- D. Тахікардія
- E. Розлад дихання

Тест 25. Показання до призначення серцевих глікозидів при гострому інфаркті міокарда:

- A. Синусова тахікардія
- B. Синусова аритмія
- C. Суправентрикулярні розлади ритму
- D. Початкові прояви серцевої недостатності
- E. Шлуночкова екстрасистолія

Тест 26. Який з препаратів відноситься до антагоністів кальцію?

- A. Предуктал
- B. Еналаприл
- C. Ніфедипін
- D. Капотен
- E. Все перераховане

Тест 27. Яке ускладнення зустрічається при лікуванні атеросклерозу фібратами?

- A. Міалгії

- В. Формування камінців у жовчному міхурі
- С. Підвищення активності трансаміназ
- Д. Синусова тахікардія
- Е. Безсоння

Тест 28. Толерантність до нітратів – це стан, при якому:

- А. Первинне застосування нітратів оказує дію
- В. Застосування препарату викликає посилення стенокардитичного синдрому
- С. Доза, що раніше застосовувалася, стає неефективною
- Д. Розвивається серцева недостатність
- Е. Розвивається гіпотонія

Тест 29. Найбільша імовірність активації синтезу ангіотензину при лікуванні хворих ІХС виникає при тривалому застосуванні:

- А. Нітратів
- В. Похідних бензодіазепіна
- С. Похідних фенілалкіламіна
- Д. Сиднонімінів
- Е. Пуринових похідних

Тест 30. Назвіть основний принцип фармакотерапії хворих із недостатністю кровообігу літнього і старечого віку:

- А. Неприпустимість поліпрагмації
- В. Призначення збільшених доз вазодилататорів
- С. Призначення наркотичних речовин
- Д. Збільшення дози серцевих глікозидів
- Е. Комбінована терапія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Відповідь	Е	Е	А	Д	Д	В	А	Д	С	В	А	В	В	С	Д

№ тесту	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Відповідь	Д	Д	А, В, Д	А, Д	В	В	В	В, С, Д	А, С, Е	С	С	А, В, С	С	А	А

Заняття 3

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЗДАТНІСТЬ КРОВІ ДО ЗГОРТАННЯ

I. Теоретичні питання

1. Антикоагулянти: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Тромболітики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антитромбоцитарні ліки: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

3.1. Антикоагулянти

Антикоагулянти – ліки, що впливають на плазмові фактори згортання крові, завдяки чому попереджують взаємодії тромбіну та фібрину. Антикоагулянти попереджують тромбоутворення, при чому утворений тромб за рахунок активації ендogenousного фібринолізу може підлягати обратному розвитку.

3.1.1 Антикоагулянти прямої дії

Антикоагулянти прямої дії нейтралізують плазмові фактори згортання крові безпосередньо або в комплексі з ендogenousними кофакторами. Деякі з них впливають тільки на один фактор згортання, інші діють на декілька. Ліки, які нейтралізують тромбін, називають інгібіторами тромбіну, або анти тромбінами. Антикоагулянти, що діють на більш ранні етапи згортання крові, зміншують утворення молекул тромбіну. На теперішній час в медичній практиці широко застосовують гепарин і в меншому ступені селективні інгібітори тромбіну прямої дії. Вони вводяться парентерально і є препаратами вибору при необхідності швидкого початку дії.

Гепарин – це глікозаміноглікан, що секретується в секреторних гранулах мастоцитів. Після вивільнення з секреторних гранул гепарин швидко руйнується макрофагами. Антитромбін III завдяки активації гепарином пригнічує активність тромбіну, V, VII, IX факторів і фактора Хагемана. Активує процеси фібринолізу. Пригнічує активність гіалуронідази, фосфатази, трипсина.

Крім не фракціонованого (стандартного) гепарину є фракціоновані (низькомолекулярні) гепарини, які отримують в результаті деполімеризації не фракціонованого гепарину.

Гепарин може бути причиною алергічних реакцій, кровотечі з рани, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, статевих органів.

Призначення гепарину протипоказане при підвищеній чутливості до препарату, геморагічному діатезі, дефіциті факторів згортання крові, тромбоцитопенії, виразковій хворобі, виразковому коліті, злоякісних пухлинах,

геморагічному інсульті, бактеріальному ендокардиті, проведенні спинномозгової пункції.

Гепарин необхідно обережно призначати при підозрі на злякисне новоутворення, пацієнтам зі схильністю до кровотеч.

3.1.2 Антикоагулянти непрямой дії

Антикоагулянти непрямой дії порушують синтез факторів згортання крові в печінці за рахунок блокади біотрансформації вітаміна К.

3.1.3 Нові пероральні антикоагулянти

Нові пероральні антикоагулянти (novel oral anticoagulants, NOAC) є відносно новими засобами і не є антагоністами вітаміну К. До них відносять дабігатран (Pradaxa), ривароксабан (Xarelto), апіксабан (Eliquis) та едоксабан (Lixiana). NOAC діють двома різними механізмами. Виходячи з цього, вони групуються як прямі інгібітори тромбіну та прямі інгібітори фактора Ха. Прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) пригнічує коагуляцію, безпосередньо зв'язуючись із тромбіном, і запобігає утворенню фібрину, обмежуючи тромбін у розщепленні фібриногену. Прямі інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан, едоксабан) пригнічують фактор Ха і перешкоджають розщепленню протромбіну до тромбіну. NOAC мають більш передбачувані фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості ніж варфарин, завдяки чому їх застосовують у фіксованих дозах без періодичного моніторингу параметрів коагуляції.

3.2. Антиагреганти

Антитромбоцитарні властивості мають багато ліків. Але внаслідок недостатності потужного антиагрегантної дії далеко не всі з них можна застосовувати для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань.

До антиагрегантів з доказанною кіничною ефективністю відносять ацетилсаліцилову кислоту, похідні тієнопіридина (клопідогрел, тіклопідин) і блокатори глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів для внутривенного введення (абциксимаб, тірофибан, ептіфибатід). Значно рідше призначають дипіридамо́л (переважно лікарську форму пролонгованої дії з поліпшеною біодоступністю), трифузал і цилостазол (в деяких країнах).

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1 і пояснить взаємодії антикоагулянтів.

Таблиця 1. Взаємодії антикоагулянтів.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Варфарин	Ацетамінофен, НПЗЗ, β-блокатори, дисульфірам, ізоніазид, петльові діуретики, аміноглікозиди, циметидин, тетрацикліни, цефалоспорини	Посилення ефекту варфарина

	Пероральні контрацептиви, аскорбінова кислота, діуретики, барбітурати, вітамін К	Послаблення ефекту варфарина
Інгібітори фактора Ха	Системне лікування азоловими протигрибковими ЛЗ (крім флуконазолу), інгібітори протеази ВІЛ	Посилення ефекту
Прямі інгібітори тромбіну	Антикоагулянти, кетоконазол, ітраконазол, циклоспорин, аміодарон, дронедазон, такролімус, верапаміл, хінідін, кларітроміцин, тікаглерор	Посилення ефекту
	Рифампіцин, екстракт звіробою, карбамазепін, фенітоїн	Послаблення ефекту
Гепарин	НПЗЗ, ацетилсаліцилова кислота, пеніцилін, цефалоспорици	Подовження часу утворення тромбу, що підвищує ризик кровотечі
Низькомолекулярний гепарин	Ацетилсаліцилова кислота, саліцилити, НПЗЗ, тромболітики	Підвищення ризику кровотечі

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2, призначте антикоагулянти пацієнту:

- 1) з тромбозом глибоких вен;
- 2) з синдромом дісемінованого внутрішньосудинного згортання;
- 3) для попередження системної емболії після інфаркту міокарда;
- 4) з тромбоемболією легеневої артерії;
- 5) з тромбозом, емболією;
- 6) з нестабільною стенокардією, не-Q інфарктом міокарда.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антикоагулянтів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти (часті)	Дозування
Непрямі антикоагулянти			
Варфарин	Венозний тромбоз, фібриляція передсердь, ТЕЛА, для попередження системної емболії після інфаркту міокарда	Нудота, алопеція, геморагічний інсульт, уртикарний висип, дерматит, блювота, анорексія, абдомінальні спазми, приапизм	2-10 мг/добу перорально, внутрішньовенно; доза корегується під контролем протромбінового часу (РТ) і міжнародного нормалізаційного індексу (INR)
Ривароксабан (Xarelto)	Профілактика інсульту та	Крововиливи в ока, носові,	15-20 мг перорально

	системної емболії у пацієнта з неклапанною фібриляцією передсердь; лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та профілактика рецидивуючого ТГВ та ТЕЛА	урогенітальні, шлунково- кишкові і постпроцедурні кровотечі, анемія, тахікардія, лихоманка, периферичні набряки, підвищення активності транс- мінази, біль в кінцівках тощо	
Дабігатрана етексілат (Pradaxa)	Як у ривароксабана+ профілактика венозного тромбоемболізу в ортопедичній практиці	Носові, урогенітальні, шлунково- кишкові кровотечі, шкірні крововиливи, анемія абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота	75-300 мг перорально
Нефракціонований гепарин			
Гепарин	Тромбоемболія, синдромом дісемінованого внутрішньо- судинного згортання, профілактика тромбозу глибоких вен	Геморагічний інсульт, озноб, лихоманка, уртікарний висип, місцеве подразнення, еритема, помірна біль, гематома або висип у місці ін'єкції, синці	Під шкіру: 10,000– 20,000 МО у 2-3 дозах. Внутрішньовенно 5000–10,000 МО через 4–6 годин; Внутрішньовена інфузія 5000–40,000 МО/добу.
Низькомолекулярний гепарин			
Дальтепарин (Fragmin)	Нестабільна стенокардія, не- Q інфаркт міокарда, профілактика тромбозу глибоких вен	Геморагічний інсульт, синці, тромбоцитопенія, озноб, лихоманка, біль, еритема і подразнення в місці ін'єкції	Стенокардія або інфаркт міокарда: 120 МО/кг, під шкіру через 12 годин в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою;

			Тромбоз глибоких вен: 2500 МО під шкіру 1 раз на добу
Еноксапарин (Klexane)	Профілактика тромбозу глибоких вен, профілактика і лікування тромбоемболії легеневої артерії, нестабільна стенокардія, не-Q інфаркт міокарда	Геморагічний інсульт, синці, тромбоцитопенія, гіперкаліємія, гіперчутливість, лихоманка, біль і еритема в місці ін'єкції	Профілактика тромбозу глибоких вен: 30 мг кожні 12 годин під шкіру або 40 мг один раз на добу під шкіру; під час хірургічної операції з ризиком тромбоемболічних ускладнень: 40 мг/добу під шкіру; лікування ТЕЛА та тромбозу глибоких вен: 1 мг/кг під шкіру кожні 12 годин; нестабільна стенокардія, не-Q-інфаркт міокарда: 1 мг/кг під шкіру кожні 12 годин

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 3, призначте тромболітики пацієнту

з:

- 1) гострим ішемічним інсультом;
- 2) гострим інфарктом міокарда;
- 3) тромбозом коронарної артерії;
- 4) внутрішньовенним катетером;
- 5) тромбоемболією легеневої артерії.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування тромболітиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Альтеплаза (Actilyse)	Гострий інфаркт міокарда, гострий ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії	Кровотеча, екхімози	Гострий інфаркт міокарда: загальна доза 100 мг; внутрішньовенно в 1-у годину вводять 60 мг, у 2-у годину - 20 мг і через 3 години 20 мг; для пацієнтів масою менше 65 кг доза знижується до 1.25 мг/кг
Стрептокіназа (Streptase)	Гострий інфаркт міокарда, тромбоемболія	Кровотеча	Лізис тромбу коронарної артерії: 20,000 МО внутрішньовенно;

	легеневої артерії, тромбоз глибоких вен		тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен: 250,000 МО внутрішньовенно на протязі 30 хвилин, після - 100,000 МО на протязі 24—72 годин
Урокіназа	тромбоемболія легеневої артерії, лізис тромбу в коронарній артерії, промивання внутрішньовенного катетера	Кровотеча	Тромбоемболія легеневої артерії: 4400 МО/кг внутрішньовенно на протязі 10 хвилин, після - 4400 МО/кг/годину на протязі 12 годин; Лізис тромбу: 6000 МО/хвилину внутрішньовенно на протязі 2 ч

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4 і поясните взаємодії тромболітиків.

Таблиця 4. Взаємодії тромболітиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Тромболітики	Ацетилсаліцилова кислота, дипіридабол, антикоагулянти	Підвищення ризику кровотечі

III. Навчальні задачі

Задача 1. У хворого з імунною тромбоцитопенією після перенесеного ГРВІ розвинулась клініко-гематологічна картина рецидиву тромбоцитопенічного стану з наявністю геморагічного синдрому та кровотечі з ясен. Ан. крові: Ер. – $4,1 \cdot 10^{12}/л$, Нб – 120 г/л, КП – 0,94, Л – 5,1 г/л, Тр – 50 г/л, ШОЕ – 9 мм/год. Призначення яких препаратів повинно бути першочерговим при цьому стані? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. В приймальне відділення лікарні машиною ШД було доставлено жінку 44 років. Об'єктивно: стан важкий, шкірні покриви бліді, Т-38,40С, некротична ангіна, розлита болючість живота, пульс – 104 уд. за хвилину АТ- 90/60 мм рт.ст. Аналіз крові – анемія, різке зниження гранулоцитів. Відомо, що тривалий час жінка хворіє на ревматоїдний артрит. Який з препаратів необхідно призначати в першу чергу? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Хворий 65 років скаржиться на слабкість, втомлюваність, біль у кістках; загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,4 °С; при

пальпації відмічається збільшення периферичних лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. В периферичній крові – кількість лейкоцитів – $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 90 г/л, еритроцити – $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$, сегментоядерні гранулоцити – 3%, лімфоцити – 97%. Встановіть діагноз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. Хвора Г., 32 років, скаржиться на підвищення температури тіла до $38,5^\circ\text{C}$, загальну слабкість, біль в кістках, збільшення селезінки. При обстеженні виявлені зміни в аналізі крові: кількість лейкоцитів – $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін – 105 г/л, еритроцити – $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоцити – $520,0 \cdot 10^9/\text{л}$, бласти – 2%, промієлоцити – 5%, мієлоцити – 4%, мета мієлоцити – 15%, сегментоядерні нейтрофіли – 32%, лімфоцити – 12%. При ультразвуковому дослідженні розміри селезінки – $25,0 \times 8,0$ см. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови, виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Ваш ймовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. У хлопчика 10 років, який мешкає в Закарпатті, на 4-й день гарячки з'явилась нерясна геморагічно-петехіальна висипка, місцями у вигляді червоних та фіолетових смужок з переважною локалізацією на шиї, грудній клітці, в пахвових ямках, над ключицями. На гіперемійованій слизовій зіву точкові крововиливи, кровотеча з носа. В легенях жорстке дихання, тони серця глухі, брадикардія, здуття і біль в животі, збільшені печінка і селезінка. Олігурія, протеїнурія, гематурія, циліндрурія. В крові нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитопенія, прискорена ШОЕ. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз геморагічна гарячка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Пацієнт 26 років поступив в стаціонар через 3 тижні після закінчення жнив. Стан тяжкий, дезорієнтація у часі і просторі, висока гарячка до $40,0^\circ\text{C}$, на шкірі петехії та екхімози, на спині лінійні крововиливи, кровоточивість із носа та ясен, була блювота "кавовою гущею". Симптом Пастернацького різко позитивний. При лабораторному обстеженні: нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцити – $100 \cdot 10^9/\text{л}$, гематокрит – 0,55, добова кількість сечі 70 мл, протеїнурія, еритроцитурія. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз геморагічна гарячка з нирковим синдромом. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 8. Підліток, 13 років, який хворіє на гемофілію А, після бійки в школі потрапив до лікарні. Діагностовано правобічний гемартроз колінного суглоба, позаочеревинну гематому. Що слід призначити хворому в першу чергу? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 9. У хворого, 65 років, якому 9 років тому було відведено субтотальну резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби, виявлено залізодефіцитну анемію: Ер – $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб – 58 г/л, КП – 0,6. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 10. Жінка, 23 років, скаржиться на підвищення температури тіла до $37,4^{\circ}\text{C}$, появу геморагічної висипки на нижніх кінцівках, біль у попереку, появу червоної сечі. Захворіла 3 дні тому після переохолодження. Об'єктивно: шкіра бліда, на поверхні гомілок і стегон спостерігається дрібна геморагічна симетрична висипка. ЧСС – 90 за хвилину, АТ – 115/90 мм рт.ст. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох боків. У крові: Лей – $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$, Тр – $115 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 31 мм/год. Аналіз сечі: білок – 0,33 г/л, Ер змінені – 30 – 40 у полі зору, Лей – 5 – 8 у полі зору. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 11. Хворому К., 59 років, з інфарктом міокарда в анамнезі, лікар призначив аспірин. Які Ваші рекомендації щодо застосування даного лікарського засобу (доза, шлях введення, кратність застосування, можливі побічні ефекти)?

Задача 12. Хворий Ж., 56 років, госпіталізований з венозним тромбозом. Лікар призначив гепарин під шкіру. Які заходи повинні бути проведені з метою попередження побічних ефектів гепарину?

Задача 13. Хворий Щ., 57 років, доставлений до реанімаційного відділення з гострим інфарктом міокарда. Вирішено починати тромболітичну терапію з застосуванням стрептокінази. Які заходи повинні бути проведені для запобігання ускладнень тромболітичної терапії?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. До лікарні бригадою ШМД доставлена жінка 32 років. Відомо, що протягом останніх 2 років знаходилась на диспансерному обліку з приводу аутоімунної гемолітичної анемії. Об'єктивно: стан середньої важкості, температура $-37,3^{\circ}\text{C}$, шкіра жовто-лимонного кольору, пульс – 98 за хвилину, АТ – 80/55 мм рт.ст., збільшена селезінка. Аналіз крові: Ер. – $2,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб – 70 г/л, КП – 0,94, Лей. – 6,1 Г/л, ШОЕ 19 мм/год, непрямий білірубін – 58 мкмоль/л. Що необхідно призначити в першу чергу?

А. Еритроцитарна маса

В. Інтерферон

- С. Преднізолон в/в
- Д. Трансфузія консервованої крові
- Е. Ферум-лек в/в

Тест 2. До імуномодуючих препаратів екзогенного походження відносять:

- А. Граноцит
- В. Ендоксан
- С. Лейкомакс
- Д. Тімалін

Тест 3. До імунодепресантних препаратів відносяться:

- А. Ендоксан
- В. Сандимун
- С. Тімалін
- Д. Тімоген

Тест 4. До природних антикоагулянтів відносяться:

- А. Антитромбопластин
- В. Гепарин
- С. Синкумар
- Д. Фенілін

Тест 5. Кров'яні активатори профібринолізу:

- А. Стафіллокіназа
- В. Стрептокіназа
- С. Урокіназа
- Д. Фібрінолізоксидаза

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	С	Д	В	В	Д

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Тканинні активатори профібринолізу:

- А. Профібрінолізоксидаза
- В. Стафілокіназа
- С. Стрептокіназа
- Д. Фібрінолізоксидаза

Тест 2. Основний патогенетичний метод лікування хвороби Віллебранда:

- A. Антигемофільна плазма
- B. Антистафілококова плазма
- C. Десмопресин
- D. Кріопреципітат
- E. Трансфузії еритромаси

Тест 3. Основні методи патогенетичної терапії аутоімунної форми тромбоцитопенічної пурпури:

- A. Глюкокортикоїдні гормони
- B. Сандоглобулін
- C. Спленектомія
- D. Штучне розродження

Тест 4. Основні методи патогенетичної терапії геморагічного синдрому, зумовленого антикоагулянтами непрямої дії:

- A. Вікасол у великих дозах /20 - 30 мг/кг/
- B. Вікасол у невеликих дозах /5 - 10 мг/кг/
- C. Свіжозаморожена плазма
- D. Суха плазма

Тест 5. Добові дози гепарину /ОД/, що використовуються для лікування I-ї стадії ДВЗ-синдрому:

- A. 2500 - 5000
- B. 5000 - 10000
- C. 10000 - 20000
- D. 20000 - 40000

Тест 6. Пацієнту призначається перша доза варфарина. До введення препарату які заходи повинні бути проведені?

- A) Введення навантажної дози гепарину
- B) Визначення концентрації калія в плазмі крові
- C) Добовий моніторинг ЕКГ
- D) Визначення протромбінового часу
- E) Визначення часу кровотечі

Тест 7. Ризик кровотечі збільшується, якщо пацієнт приймає гепарин разом з препаратом:

- A) Алопуринол
- B) НПЗЗ
- C) Дигоксин
- D) Фуросемід
- E) Нітрогліцерин

Тест 8. Якщо під час тромболітичної терапії у пацієнта почалась кровотеча, необхідно призначити:

- A) Гепарин
- B) Свіжозаморожена плазма
- C) Діуретик
- D) Протаміну сульфат
- E) Еноксапарин

Тест 9. Абсолютні протипоказання до проведення тромболітичної терапії при інфаркті міокарда у літніх і старих:

- A) Ураження мозкових судин
- B) Наявність цукрового діабету
- C) Наявність оперативних втручань, травм, розладів мозкового кровообігу не більш 6 місяців тому
- D) Наявність хронічного гастриту
- E) Наявність хронічного виразкового коліту

Тест 10. Скільки діб вводять гепарин при інфаркті міокарда?

- A) 1 доба
- B) 2 доби
- C) 3-4 доби
- D) 10 діб
- E) до 15 діб

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	C	A	A	A	D	D	B	B	C	C

Заняття 4

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

I. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.
2. Класифікація антигіпертензивних препаратів.
3. β -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Антагоністи кальція: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
5. Інгібітори карбоангідрази: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Петльові діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
7. Осмотичні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
8. Калій-зберігальні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
9. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
10. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ): механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
11. Антагоністи рецепторів ангіотензина II (АРАII): механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
12. α -Адреноблокатори: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування артеріальної гіпертензії.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – стан, при якому систолічний артеріальний тиск (АТ) складає 140 мм рт.ст. і вище і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст. і вище за тієї умови, що цього 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.

Цілі фармакотерапії АГ включають:

- попередження ураження органів-мішеней і/або забезпечення

- реверсії наявних уражень;
- зниження рівня АТ до 140/90 мм рт.ст. (у осіб молодого і середнього віку до 120-130/80 мм рт.ст.);
- збільшення тривалості життя хворого.

Відсутність лікування АГ веде до високого ризику смерті від серцево-судинних катастроф.

2.2. Класифікація антигіпертензивних препаратів.

Антигіпертензивні препарати – одна з найчисленніших і різноманітних по механізму дії груп ліків. Початок і інтенсивність їх застосування залежить від конкретної клінічної ситуації. Вибір антигіпертензивного препарату визначається клінічним статусом хворого, зокрема, рівнем серцево-судинного ризику, наявністю органних поразок, супутніх захворювань, а також його побічними ефектами.

До антигіпертензивних препаратів першого ряду на теперішній час входять наступні ліки:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, лізиноприл);
- антагоністи рецепторів ангіотензина II (ірбесартан, лозартан, and valsartan);
- діуретики (фуросемід, гідрохлортіазид);
- антагоністи кальцію (амлодипін, дилтіазем);
- β -адреноблокатори (бетаксолол, метопролол, пропранолол).

При наявності протипоказань до призначення препаратів першого ряду застосовують альтернативні ліки:

- прямі інгібітори реніну (аліскірен);
- препарати центральної дії (клонідін, гуанфацин, метилдопа);
- симпатолітики (раунатін, резерпін);
- α -адреноблокатори (доксазозин);
- гангліоблокатори (бензогексоній);
- вазоділататори (міноксидил).

2.3. Механізм дії антигіпертензивних препаратів

Діуретики (сечогінні ЛЗ) впливають на різні відділи нирки, збільшуючи відділення сечі. Найбільш часто застосовують *тіазидні або тіазідоподібні діуретики* (гідрохлортіазид, метолазон, індапамід), які пригнічують транспорт іонів $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ – через апікальну мембрану в дистальному звивистому каналці. Також вони підвищують реабсорбцію іонів Ca^{++} , що пов'язано зі зниженням концентрації іонів Na^+ в епітеліальних клітинах каналця і активації функції $\text{Na}^+, \text{Ca}^{++}$ -АТФази на базальній мембрані. Крім того вони проявляють антикарбоангідазну активність і можуть гальмувати реабсорбцію гідрокарбонатного іона та іонів K^+ в проксимальних каналцях.

Калійзберігаючи сечогінні ЛЗ (амілорид, спіронолактон (верошпірон), тріамтерен, альдактон, еплеренон) впливають на дистальні ниркові каналці, в яких або знижують секрецію калію, або виявляється антагоністом альдостерону,

що призводить до блокади реабсорбції натрія, води та затримці калію в організмі.

Рідше застосовують *петлеві діуретики* (фуросемід, торасемід, етакринова кислота) які пригнічують транспорт іонів Na^+ , K^+ , Mg^{++} і Cl^- через апікальну мембрану епітеліальних клітин в товстому сегменті висхідного відділу петлі Генле, та *осмотичні сечогінні ЛЗ* (ізосорбід, маннітол/манніт), які підвищують осмотичний тиск крові, що сприяє переходу рідини із тканинного сектора (інтерстиціального) у просвіт судин підвищується осмотичний тиск крові, змінюється гормональна регуляція сечовиділення ($\downarrow$ рівень альдостерона та вазопресина) посилюється клубочкова фільтрація і одночасно пригнічується реабсорбція води, посилюється діурез.

Механізм дії усіх препаратів, що належать до групи **блокаторів кальцієвих каналів**, полягає у блокуванні повільних каналів кальцію L-типу та гальмуванні надходження кальцію в клітини гладких м'язів судин та кардіоміоцити. Гальмування надходження іонів кальцію призводить до розслаблення гладких м'язів судин та периферичної вазоділятації, унаслідок чого спостерігається зниження артеріального тиску, зменшення переднавантаження та постнавантаження на серце, покращується мікроциркуляція, коронарний та церебральний кровообіг.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), знижують активність АПФ, що перетворює ангіотензин I (АТІ) у ангіотензин II (АТІІ)

Зниження концентрації АТІІ в крові забезпечує :

- зменшення вироблення альдостерону;
- зменшення тonusу судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Ці та інші ефекти приводять до пониження рівня АТ.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) перешкоджають взаємодії ангіотензину II з ними, що приводить до зниження його ефектів:

- зменшення вироблення альдостерону;
- зменшення тonusу судин;
- зменшення вироблення адреналіну.

Це приводить до пониження рівня АТ.

Механізм дії **β -адреноблокаторів** пов'язаний з блокадою β -адренорецепторів, що знаходяться в серці (зменшення мінутного об'єму серця за рахунок зниження частоти і сили серцевих скорочень), нирках (зменшення вивільнення реніну в юкта-гломерулярному апараті). Деякі β -адреноблокатори (наприклад, карведилол) можуть одночасно блокувати як β -адренорецептори, так і α -адренорецептори. Небіволлол, крім селективного стимулювання β_2 -адренорецепторів, сприяє утворенню оксиду азоту ендотелієм судин.

2.4. Застосування антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки застосовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії, легеневої гіпертензії, портальної гіпертензії та інших станах. При недостатній ефективності монотерапії призначається комбінована терапія, що включає два і більше антигіпертензивних засоба. Деякі антигіпертензивні ліки

застосовуються тільки при гіпертонічних кризах при неефективності інших ліків (бензогексоній).

2.5. Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів

До найбільш частих побічних ефектів антигіпертензивних ліків відноситься ортостатична гіпотензія, особливо на ранніх етапах лікування. Ця реакція зменшується при поступовій зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне. Може виникати рефлекторна тахікардія (ніфедипін), брадікардія (метапролол), уповільнення провідності в АВ-вузлі (β-адреноблокатори, верапаміл), кашель (ІАПФ), гіпокаліємія (гідрохлортіазид), еректильна дисфункція (неселективні β-адреноблокатори, тіазидні діуретики), бронхоспазм (неселективні β-адреноблокатори) та інші.

2.6. Протипоказання ефекти антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до них. ІАПФ, АРАІІ протипоказані в другому та третьому триместрах вагітності, так як можуть негативно впливати на плід та стати причиною його смерті. Тіазидні діуретики протипоказані при подагрі внаслідок того, що сприяють затримці сечової кислоти в організмі. Неселективні β-адреноблокатори протипоказані при бронхообструктивному синдромі, оклюзійних захворюваннях судин нижніх кінцівок та інше.

2.6. Застереження при прийомі антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивні ліки обережно призначають при нирковій і печінковій недостатності, електролітному дисбалансі, під час лактації і вагітності, у пацієнтів похилого і старечого віку, гіповолемії, коронарній і цереброваскулярній недостатності, під час гемодіалізу.

2.7. Взаємодії антигіпертензивних препаратів

Гіпотензивний ефект більшості антигіпертензивних ліків збільшується при комбінованому їх призначенні. Багато ліків можуть зменшувати ефективність антигіпертензивних препаратів (антидепресанти, інгібітори МАО, блокатори H₁-гістамінових рецепторів). Ефект ІАПФ може зменшуватися при призначенні разом з неспецифічним протизапальним засобом. Абсорбція ІАПФ, як і більшості інших ліків, зменшується при застосуванні разом з антацидами. При призначенні ІАПФ зі спіронолактоном існує великий ризик розвитку гіперкаліємії. Зменшується гіпотензивний ефект при призначенні антагоніста рецепторів ангіотензину II разом з неспецифічним протизапальним засобом або фенобарбіталом.

2.8. Нові перспективні антигіпертензивні препарати

Зилебезиран (Zilebesiran) – є препаратом на основі малих інтерферуючих РНК для підшкірного введення, який зв'язується з печінковим асіалоглікопротеїновим рецептором (ASGPR), що призводить до зниження синтезу ангіотензиногену. На підставі результатів досліджень KARDIA (монотерапія Зилебезираном) та KARDIA-2 (комбінація Зилебезирана із основної антигіпертензивною терапією) з'ясовано, що він стійко знижує рівень ангіотензиногену на 88-98% протягом 6-місячного періоду спостереження. Це призводить до стійкого зниження систолічного АТ нижче 130 мм рт.ст. як при застосуванні в якості монотерапії, так і додаткового зниження АТ при комбінованій терапії з іншими антигіпертензивними засобами у пацієнтів з нелікованою раніше або погано контрольованою АГ. Вводиться підшкірно один раз на 6 місяців.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Об'ясніть взаємодії β-адреноблокаторів з наступними ліками:

- 1) верапаміл;
- 2) індометацин, ібупрофен, барбітурати;
- 3) діуретики;
- 4) клонідин;
- 5) лідокаїн;
- 6) циметидин.

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 1 і призначте антагоністи рецепторів ангіотензина II пацієнту з гіпертензією.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування антагоністів рецепторів ангіотензина II.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Лозартан (Cozaar)	Гіпертензія	Діарея, абдомінальний біль, нудота, головний біль, запаморочення, гіпотензія	25–100 мг/добу перорально в одній або двох дозах
Кандесартан	Гіпертензія	Як лозартан	16–32 мг/добу перорально у декількох дозах
Ірбесартан	Гіпертензія	Як лозартан	75–300 мг/добу перорально в одній дозі
Валсартан (Diovan)	Гіпертензія	Як лозартан	80–320 мг/добу перорально

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 2 і проаналізуйте взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензина II.

Таблиця 2. Взаємодії антагоністів рецепторів ангіотензина II.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Антагоністи рецепторів ангіотензина II	НПЗЗ, Фенобарбітал	Антигіпертензивний ефект може зменшуватися

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 3 і призначте інгібітори АПФ пацієнту з:

- 1) гіпертензією;
- 2) серцевою недостатністю;
- 3) дисфункцією лівого шлуночка після інфаркту міокарда;
- 4) гострий інфаркт міокарда;
- 5) діабетична нефропатія;
- 6) ІХС.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування інгібітори АПФ.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Каптоприл (Capoten)	Гіпертензія, серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка after інфаркт міокарда, діабетична нефропатія	Тахікардія, подразнення шлунку, пептична виразка, протеїнурія, висип, сверблячка, кашель	АГ: 50—450 мг/добу перорально у декількох дозах; ХСН: 25—450 мг/добу у декількох дозах; Дисфункція лівого шлуночка: 6.25—150 мг/добу перорально 3 рази/добу; діабетична нефропатія: 25 мг перорально 3 рази/добу
Еналаприл	Гіпертензія, асимптоматична дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність	Головний біль, запаморочення, Слабкість, нудота, діарея, зниження гематокриту і гемоглобіну, кашель	АГ: 5—40 мг/добу перорально в одній або двох дозах; 0.625—1.25 мг через кожні 6 годин внутрішньовенно; ХСН: 2.5—40 мг/добу перорально
Фозиноприл (Monopril)	Гіпертензія, серцева недостатність	Нудота, кашель, абдомінальний біль, блювота, ортостатична	10—40 мг/добу перорально у одній або двох дозах

		серцебиття, гіпотензія, висип	
Лізиноприл	Гіпертензія, серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда	Головний біль, запаморочення, інсомнія, діарея, слабкість, подразнення шлунку, нудота, ортостатична гіпотензія, протеїнурія, кашель	АГ: 10—40 мг/добу перорально в 1 дозі; ХСН: 5—20 мг/добу перорально; ІМ: 5—10 мг перорально
Моексиприл	Гіпертензія	Тахікардія, подразнення шлунку, діарея, висип, пептична виразка, кашель, протеїнурія, сверблячка, почервоніння обличчя, запаморочення	7.5—30 мг перорально в одній або двох дозах
Периндоприл	Гіпертонічна хвороба	Ортостатична гіпотензія, головний біль, запаморочення, інсомнія, слабкість, протеїнурія, нудота, подразнення шлунку, кашель	4–16 мг/добу перорально
Раміприл	Гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця	Нудота, кашель, абдомінальний біль, блювота, ортостатична гіпотензія, серцебиття	АГ: 2.5–20 мг/добу перорально в одній дозі або перорально два рази на добу; ХСН: 2.5–5 мг перорально 2 рази на добу

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 4 і проаналізуйте взаємодії інгібіторів АПФ.

Таблиця 4. Взаємодії антагоністів рецепторів інгібіторів АПФ.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Інгібітори АПФ	НПЗЗ	Антигіпертензивний ефект може зменшуватися
	Калій-зберігаючі діуретики, препарати калію	Гіперкаліємія

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 5 і призначте лікування пацієнту з гіпертонічним кризом:

Таблиця 5. Ін'єкційні ліки, що застосовуються при гіпертонічному кризі.

Ліки	Шлях введення	Початкова доза	Час дії		
			Поча-ток	Пік	Трива-лість
Нітрогліцерин (Perlinganit)	Внутрішньовенна інфузія	5 мкг/хв	1–5 хв	2–6 хв	3–10 хв
Есмолол	Внутрішньовенна інфузія	250–500 мкг/хв 1 хвилину; потім 50–100 мкг/кг/хв 4 хвилини	1–2 хв	2–3 хв	10–20 хв
Еналаприл	Внутрішньовенно	1.25 мг через кожні 6 годин	10–15 хв	3–4 год	6–24 год
Лабеталол	Внутрішньовенно	20–80 мг кожні 10 хвилин до 300 мг	5 хв	20–30 хв	3–6 год
Магнія сульфат	Внутрішньом'язово, внутрішньовенно	500-1000 мг струйно повільно (перші 3 мл – 3 хв.)	в/в - 1 хв., в/м – 1 год.	-	в/в – 30 хв., в/м – 3-4 год.
Нікардіпін	Внутрішньовенно	5 мг/хв., підвищуючи на 2,5 мг/год. кожні 5 хв. до максимум 30 мг/год. або досягнення бажаного зниження АТ	5-15 хв.	1-2 год.	8 год.
Урапідил	Внутрішньовенно	12,5-25 мг болюсно; з наступною в/в інфузією в дозі 5-40 мг/год.	3-5 хв.	-	4-6 год.

Завдання 7. Заповніть таблицю 6.

Таблиця 6. Фармакотерапія гіпертензивного кризу неін'єкційними ЛЗ.

Ліки	Шлях введення	Доза
1. Ніфедипін 2. Каптоприл 3. Нітрогліцерин 4. Клонідин		

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 7 і проаналізуйте показання і протипоказання антигіпертензивних ліків:

Таблиця 7. Показання і протипоказання антигіпертензивних ліків.

Ліки	Показання		Протипоказання	
	Абсолютні	Відносні	Абсолютні	Відносні
Діуретики	ХСН у пацієнтів похилого віку, систолічна гіпертензія	Цукровий діабет	Подагра	Сексуально активні чоловіки, дисліпідемія
β-Блокатори	Стенокардія, після інфаркту міокарда, тахіаритмія	ХСН, вагітність, цукровий діабет	Бронхіальна астма, ХОЗЛ, АВ-блокада II-III ст.	Спортсмени і фізично активні пацієнти, обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок, дисліпідемія
Інгібітори АПФ	ХСН, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, діабетична нефропатія		Вагітність, гіперкаліємія, білateralний стеноз ниркових артерій	
Антагоністи кальцію	ХСН у пацієнтів похилого віку, систолічна гіпертензія	Обструктивні захворювання судин нижніх кінцівок	АВ-блокада (для верапамілу)	Застійна серцева недостатність

Антагоністи рецепторів ангіотензина II	ХСН, дисфункція лівого шлуночка, після інфаркту міокарда, діабетична нефропатія	Серцева недостатність	Вагітність, Білатеральний стеноз ниркових артерій, гіперкаліємія	
--	---	-----------------------	--	--

Завдання 9. Заповніть таблицю 8.

Таблиця 8. Засоби фармакотерапії артеріальної гіпертензії.

Фармакологічні групи ліків	Механізм дії	Ліки
Діуретики Бета-адреноблокатори Антагоністи кальцію Інгібітори АПФ Антагоністи рецепторів ангіотензина II		

Завдання 10. Ознайомтесь з таблицею 9 і проаналізуйте призначення інгібіторів карбоангідрази:

- відкрито-кутова глаукома;
- вторинна глаукома;
- зниження внутрішньоочного тиску перед оперативним втручанням;
- набряк при хронічній серцевій недостатності;
- набряк, що виник внаслідок прийому ліків;
- епілепсія.

Таблиця 9. Застосування, побічні ефекти інгібіторів карбоангідрази.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Ацетазоламід	Відкрито-кутова глаукома, вторинна глаукома, зниження внутрішньо очного тиску перед оперативним втручанням, набряк при ХСН, набряк, що виник внаслідок	Лихоманка, висип, гематологічні зміни, парестезія, кристалурія, гематурія, ацидоз, уртикарний висип, сверблячка, слабкість, анорексія, судоми, фотосенсибілізація	Глаукома: до 1 г/добу перорально у декількох дозах; гостра глаукома: 500 мг, звичайно 25–250 мг перорально кожні 4 години. Епілепсія: 8–30 мг/кг/добу у декількох дозах; ХСН і набряк: 250–375 мг/добу перорально

	прийому ліків, епілесія		
--	----------------------------	--	--

Завдання 11. Ознайомтесь з таблицею 10 і проаналізуйте взаємодії інгібіторів карбоангідази.

Таблиця 10. Взаємодії інгібіторів карбоангідази.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Ацетазоламід	Циклоспорин	Підвищення ризику токсичності циклоспорину
	Примідон	Зниження концентрацію примідона в плазмі і сечі

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 11 і проаналізуйте призначення петльових діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- цироз печінки;
- захворювання нирок;
- гострий набряк легень (внутрішньовенно);
- симптоматична гіпертензія;
- гіпертонічна хвороба.

Таблиця 11. Застосування, побічні ефекти та дозування петльових діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Фуросемід (Lasix)	ХСН, цироз печінки, захворювання нирок, гострий набряк легень (внутрішньовенно), АГ	Електролітні порушення, анорексія, нудота, блювота, запаморочення, висип, глюкозурія, постуральна або ортостатична гіпотензія, фотосенсибілізація	0.5–10 мг/добу перорально, внутрішньовенно, внутрим'язово
Торасемід	Як фуросемід	Головний біль, запаморочення, діарея, електролітні порушення, Порушення на ЕКГ, нудота, анорексія, сонливість	ХСН: 10–20 мг/добу перорально, внутрішньовенно; ниркова недостатність: 20 мг/добу перорально, внутрішньовенно; цироз, гіпертензія:

			5–10 мг/добу перорально, внутрішньовенно
--	--	--	--

Завдання 13. Ознайомтесь з таблицею 12 і проаналізуйте взаємодії петльових діуретиків.

Таблиця 12. Взаємодії осмотичних діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Петльові діуретики	Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки	Додаткові гіпотензивні ефекти
	Антикоагулянти або тромболітики	Підвищення ефекту антикоагулянтів і тромболітиків
	Аритмія, що індукована серцевими глікозидами	Підвищення ризику глікозидної інтоксикації
	Аміноглікозиди	Підвищення ризику ототоксичності
	НПЗЗ	Може знизитися ефект петльових діуретиків
Фуросемід	Пропранолол	Може підвищитися концентрація пропранололу в плазмі
	Препарати літію	Підвищення ризику розвитку токсичності препаратів літію
	Фенітоїн	Зниження діуретичного ефекту фуросеміду

Завдання 14. Ознайомтесь з таблицею 13 і проаналізуйте призначення осмотичних діуретиків:

- зниження внутрішньоочного тиску;
- зниження внутрішньокраніального тиску.

Таблиця 13. Застосування, побічні ефекти та дозування осмотичних діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Манітол	Гостра ниркова недостатність, зниження внутрішньоочного тиску, набряк мозку	Набряк, затримка сечі, головний біль, дисбаланс рідини та електролітів, діарея, погіршення зору, нудота, блювота,	50–200 г/добу внутрішньовенно; зниження внутрішньоочного тиску: 1.5–2 г/кг внутрішньовенно
Сечовина	Зниження внутрішньоочного тиску, зниження	Головний біль, нудота, блювота, дисбаланс рідини та	До 120 г/добу внутрішньовенно

	внутрішньокраніаль- ного тиску	електролітів, синкопе	
--	-----------------------------------	--------------------------	--

Завдання 15. Ознайомтесь з таблицею 14 і проаналізуйте взаємодії осмотичних діуретиків.

Таблиця 14. Взаємодії осмотичних діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Осмотичні діуретики	Антигіпертензивні ліки або нітрати	Адитивний гіпотензивний ефект

Завдання 16. Ознайомтесь з таблицею 15 і проаналізуйте призначення калій-зберегаючих діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- гіпертензія;
- гіпокаліємія внаслідок лікування діуретиками;
- попередження гіпокаліємії у пацієнтів з факторами ризику;
- цироз;
- захворювання нирок;
- гіперальдостеронізм.
-

Таблиця 15. Застосування, побічні ефекти та дозування калій-зберегаючих діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Амілорид	ХСН, АГ, гіпокаліємія внаслідок лікування діуретиками, попередження гіпокаліємії	Головний біль, нудота, анорексія, діарея, блювота, слабкість, гіперкаліємія, запаморочення, висип, гіпотензія	5–20 мг/добу перорально
Спіронолактон	АГ, ХСН, цироз, захворювання нирок; гіпокаліємія, профілактика гіпокаліємія, гіперальдостеронізм	Діарея, сонливість, апатія, висип, лихоманка, гіперкаліємія, гастрит, головний біль, еректильна дисфункція, гінекомастія	До 400 мг/добу перорально
Триамтерен	Попередження гіпокаліємії, ХСН, цироз, захворювання нирок	Діарея, азотемія, гіперкаліємія, нудота, блювота, реакції	До 300 мг/добу перорально у декількох дозах

		фотосенсибілізації, тромбоцитопенія	
--	--	--	--

Завдання 17. Ознайомтесь з таблицею 16 і проаналізуйте взаємодії калій-зберігаючих діуретиків.

Таблиця 16. Взаємодії калій-зберігаючих діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Калій-зберігаючі діуретики	Етиловий спирт, антигіпертензивні ліки, нітрати	Додатковий гіпотензивний ефект
	Інгібітори АПФ	Підвищення ризику гіперкаліємії
	Препарати калію	Тяжка гіперкаліємія, що може супроводжуватися аритміями серця зупинкою серця
Спіронолактон	Антикоагулянти або НПЗЗ	Зниження ефективності антикоагулянтів і НПЗЗ

Завдання 18. Ознайомтесь з таблицею 17 і проаналізуйте призначення тіазидних діуретиків:

- хронічна серцева недостатність;
- гіпертензія;
- цироз.

Таблиця 17. Застосування, побічні ефекти та дозування тіазидних діуретиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Гідрохлортіазид (Nurothiazid)	Гіпертензія, ХСН, цироз, лікування кортикостероїдами і естрогенами	Гіпотензія, запаморочення, анорексія, шлункова диспепсія, нудота, гематологічні зміни, слабкість, діарея, гіперглікемія, електролітні порушення, закріп, висип, реакції фотосенсибілізації	Гіпертензія: 25–50 мг/добу перорально; набряк: 25–200 мг/добу перорально
Індапамід (Arifon retard)	АГ, ХСН	Як гідрохлортіазид	Гіпертензія: 2.5–5 мг/добу перорально; набряк: 2.5–5 мг/добу перорально

Завдання 19. Ознайомтесь з таблицею 18 і проаналізуйте взаємодії тiazидних діуретиків.

Таблиця 18. Взаємодії тiazидних діуретиків.

Комбінації ліків		Фармакологічний ефект
Тiazидні діуретики	Етиловий спирт, нітрати, інші антигіпертензивні ліки	Додатковий гіпотензивний ефект
	Алопуринол	Підвищення частоти гіперчутливості до алопуринолу
	Анестетики	Може посилитися ефект анестетиків
	Антикоагулянти	Може ослабитися ефект антикоагулянтів
	Антидіабетичні ліки	Гіперглікемія
	Петльові діуретики	Сінергічний ефект, що супроводжується значним діурезом і тяжкими електролітними порушеннями

III. Навчальні задачі

Задача 1. Чоловік 64 років з гіпертонічною хворобою в анамнезі, після емоційного перенапруження відчув сильний біль голови, виникло блювання, втратив свідомість. Був госпіталізований. При огляді: шкірні покриви гіперемовані, загальний гіпергідроз, АТ 180/120 мм рт.ст., дихання типу Чейн-Стокса, опущений правий кут рота, права рука звисає "нагайкою", права стопа ротована назовні. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 2. Жінка, 54 роки, в анамнезі – інфаркт міокарда. Раптово виник різкий напад задихи, який супроводжувався кашлем з виділенням пінистого харкотиння, болем за грудиною. ЧСС 110 за хвилину АТ 190/110 мм рт.ст. Тони серця ослаблені над легенями – клекочуче дихання, вислуховується велика кількість вологих різнокаліберних хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 3. Жінка, 61 року, протягом 2 років приймала адельфан для лікування гіпертонічної хвороби. В останні півроку АТ залишався підвищеним, з'явилися задишка і серцебиття під час ходьби. Рік тому був виявлений цукровий діабет, хвора приймає манініл. Об'єктивно: підвищеного харчування, ЧД – 20 за хвилину, пульс – 80 за хвилину, АТ – 180/105 мм рт.ст. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою. У легенях вислуховується везикулярне дихання. Печінка не збільшена, набряків немає. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 4. У хворого, 44 років, що страждає на гіпертонічну хворобу, з'явився головний біль, “внутрішнє” тремтіння, серцебиття, страх. Об'єктивно: пульс – 100 за хвилину, АТ – 200/100 мм рт.ст., ліва межа серцевої тупості на 1,5 см зміщена вліво від лівої середньо-ключичної лінії, тони серця звучні, дихання везикулярне. На ЕКГ: синусова тахікардія, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Який препарат необхідно призначити для невідкладної допомоги? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 5. Жінці, 56 років, з приводу післяопераційного гіпотиреозу призначено 50 мкг L-тироксину на добу. З'явився біль за грудниною стислого характеру, з іррадіацією в ліву лопатку, біль з'являється після фізичного навантаження. АТ – 150/100 мм рт.ст. Яка лікувальна тактика після зняття болю? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 6. У хворого, 59 років, який 15 років страждає на гіпертонічну хворобу, на фоні гіпертонічного кризу розвинулася гостра лівошлуночкова недостатність. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Задача 7. Хворий Н., 70 років, надійшов зі скаргами на болі в ділянці серця давячого характеру, з іррадіацією в ліву руку і під ліву лопатку, головний біль у потиличній ділянці, миготіння «мушок» перед очима. Об'єктивно: АТ – 160/100 мм рт.ст. Ваші рекомендації щодо подальшого обстеження і лікування даного хворого.

Задача 8. До лікаря звернувся хворий, який страждає на ІХС та гіпертонічну хворобу. Які ліки Ви порекомендуєте в даному випадку? Відповідь обґрунтуйте.

Задача 9. Хворому 54 роки, який хворіє на гіпертонічну хворобу, вперше призначили еналаприл. Які рекомендації необхідно дати до призначення даного препарату?

Задача 10. Хворому 26 роки, у якого сімейний лікар вперше виявив підвищення АТ до 145/95 мм рт.ст., був призначений пропранолол. Які рекомендації Ви можете дати цьому хворому?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворого на грип, ускладнений пневмонією, на протязі доби спостерігаються прояви інфекційно-токсичного шоку II ступеню. В сироватці крові підвищений та далі зростає рівень сечовини та креатиніну. Які з препаратів не рекомендовано вводити при такій ситуації?

А. Адреналін

В. Гепарин

- С. Дофамін
- Д. Полійонні розчини
- Е. Преднізолон

Тест 2. У хворого на геморагічну гарячку з нирковим синдромом діурез зменшився до 300 мл, рН крові становить 7,0; зростає рівень креатиніну та сечовини крові. Проводиться інтенсивна терапія. Які з перелічених засобів не слід вважати доцільними?

- А. Введення 4% розчину бікарбонату натрію
- В. Введення розчину Рінгера
- С. Гепарин
- Д. Гіпотензивні препарати
- Е. Салуретики

Тест 3. Після введення в/в 10 мл 2,4% розчину еуфіліну хвора раптово відчула слабкість, запаморочення, нудоту, втрату свідомості. АТ – 60/30 мм рт.ст., пульс – 110 за хвилину, слабкого наповнення. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент II тону над легеневою артерією. Дихання везикулярне, з подовженим видихом, поодинокі сухі хрипи. Що слід застосувати в першу чергу?

- А. Дибазол
- В. Діазолін
- С. Мезатон
- Д. Строфантин
- Е. Церукал

Тест 4. Хворий 47 років скаржиться на стискаючий біль в ділянці серця, загальну слабкість, запаморочення, нудоту, задишку в спокої. Стан важкий, блідість шкірних покривів, акроціаноз. АТ – 70/20 мм рт.ст., Р – 110 за хвилину, ЕКГ: комплекс QS в I, aVL, V₁-V₄. Який препарат слід використати для корекції АТ?

- А. Адреналін
- В. Допамін
- С. Кофеїн
- Д. Мезатон
- Е. Сульфокамфокаїн

Тест 5. Хворий Н. на ІХС, 61 рік, скаржиться на сильний загрудинний біль, що не купується нітрогліцеринном, об'єктивно – свідомість сплутана, блідість шкіри, акроціаноз, холодний липкий піт, дихання поверхневе часте, пульс – 100 за хвилину, АТ – 80/50 мм рт.ст.. Який препарат вибору у даному випадку?

- A. Дофамін
- B. Мезатон
- C. Адреналін
- D. Аспірин
- E. Нітрогліцерин

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	A	D	C	B	A

Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь

Тест 1. Хворий 31 року скаржиться на різку загальну слабкість, спрагу, сильний головний біль, сухість у роті. 3 роки тому хворів на гломерулонефрит. Об'єктивно: шкіра бліда, обличчя одутловате. Пульс 60 за хвилину. Раптово АТ підвищився до 200/120 мм рт.ст. В крові: Ер. - $2,1 \cdot 10^{12}/л$, Лей. - $7,2 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 24 мм/год, глюкоза – 7,9 ммоль/л. Креатинін крові – 556 мкмоль/л. Який з наведених гіпотензивних препаратів слід призначити хворому?

- A. Амлодипін
- B. Клофелін
- C. Магнію сульфат
- D. Пропранолол
- E. Резерпін

Тест 2. Хвора 35 років, яка страждає на симптоматичну гіпертонію, під час роботи відчула мерехтіння „мушок” перед очима, головний біль, різке головокружіння, нудоту та блювання. Об'єктивно: свідомість потьмарена. АТ 190/140 мм рт.ст. Вогнищевої симптоматики не виявлено. Назвіть основний напрямок терапії.

- A. Антиагреганти
- B. Антигіпертензивні
- C. Антигіпоксанти
- D. Антикоагулянти
- E. Антиоксиданти

Тест 3. 16-річний хворий доставлений в клініку з приступами блювання, інтенсивними головними болями в області потилиці. Подібними приступами страждає декілька років. Положення голови та тулуба вимушене. Позитивний симптом Бабінського зліва. На очному дні застійні диски зорових нервів. Назвіть препарат першої ланки вибору для екстреного зниження внутрішньочерепного тиску в даному випадку.

- A. Дексаметазон

- В. Маннітол
- С. Реоглюман
- Д. Урегіт
- Е. Фуросемід

Тест 4. У хворого 63 років після стресу виник сильний головний біль в потиличній ділянці, нудота, блювота. Хворіє на гіпертонічну хворобу. Об'єктивно: пульс – 52 в хв., ритмічний, І тон над верхівкою ослаблений, акцент ІІ тону над аортою. АТ – 180/150 мм рт.ст. На ЕКГ: синусова брадикардія, депресія сегменту ST, негативний Т в лівих грудних відведеннях. Які з наведених комбінацій препаратів більш доцільно призначити хворому?

- А. Анаприлін, аспірин, клофелін
- В. Лазикс, анаприлін, каптопрес
- С. Нітрогліцерин, клофелін, ізадрин
- Д. Нітрогліцерин, нормодипін, церукал
- Е. Фуросемід, пентамін, нітрогліцерин

Тест 5. Хвора 47 років скаржиться на нестерпний стискаючий біль за грудиною тривалістю 10-15 хв., що виникає 2-3 рази на місяць, частіше під ранок. Об'єктивно: Ps - 75 за хвилину, тони серця ритмічні, ослаблені. При знятті ЕКГ у спокої і після навантаження зміни не виявлені. Однак під час нападу було зареєстровано підвищення сегменту ST у відведеннях І, ІІ, AVL, V₂-V₆. Яка невідкладна допомога?

- А. Атропін п/шкірно
- В. Верапаміл в/в
- С. Корглікон в/в
- Д. Кордарон per os
- Е. Нітрогліцерин під язик

Тест 6. Хвора 52 років поступила в клініку зі скаргами на напади сильного головного болю, запаморочення, відчуття пульсації в потилиці, пітливість, м'язову квалість. Під час нападу АТ підвищується до 280/180 мм рт.ст. Напади тривають до 30 хв. Останнім часом почастишали. За даними УЗД визначається об'ємне утворення правого наднирника. Який препарат необхідний даній хворій?

- А. Дибазол в/в
- В. Дроперідол в/в
- С. Папаверин в/в
- Д. Фентоламін, в/в
- Е. Фуросемід в/в

Тест 7. Хворого 65, турбує головний біль протягом 2-х днів, що сьогодні став нестерпним. З'явилась задишка, набрякло обличчя. Об'єктивно: АТ – 220/120 мм рт.ст., пульс – 62 за хвилину, ритмічний, напружений. В легенях – в нижніх відділах поодинокі хрипи. Ваша тактика?

- А. Аміназин 1 мл в/в
- В. Дроперідол 2 мл в/в
- С. Клофелін 1 мл в/в
- Д. Обзідан 5 мл в/в
- Е. Фуросемід 4 мл в/в

Тест 8. Хворий 18 р, після перенесеного гломерулонефриту страждає на артеріальну гіпертонію. В момент огляду: сильний головний біль. Об'єктивно: АТ – 125/100 мм рт.ст. За останню добу діурез знизився до 600 мл/доб. Ваша тактика?

- А. Дроперідол+каптоприл
- В. Клофелін+анепрелин
- С. Фуросемід+гіпотіазид
- Д. Фуросемід+корінфар
- Е. Фуросемід+празозин

Тест 9. Хворий 73 р доставлений з приводу повної атріо-вентрикулярної блокади. Після призначення лікування (фуросемід, атропін, нітросорбіт, преднізолон, мілдронат) у хворого виникла гостра затримка сечі. Який препарат призвів до даного ускладнення?

- А. Атропін
- В. Мілдронат
- С. Нітросорбіт
- Д. Преднізолон
- Е. Фуросемід

Тест 10. У хворої 28 років виявлено підвищення АТ. Під час пальпації органів черевної порожнини у хворої з'явився біль в області живота невизначеної локалізації, нудота, блювота, головний біль, загальна метушливість, почуття страху, роздратованість, пітливість, серцебиття, парестезії. Шкіра бліда, волога. Зіниці розширені. пульс – 160 за хвилину, ритмічний. Тони серця гучні. АТ- 220/120 мм рт.ст. Цукор крові - 8,0 ммоль/л, лейкоцитоз. Прийом таблетки ніфедіпіну під язик не ефективний. Який препарат необхідно призначити в першу чергу?

- А. Пропранолол
- В. Верапаміл
- С. Папаверин

D. Фентоламін

E. Фурасемід

Тест 11. У хворого 74 років з ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом раптово, серед ночі, розвинулася клініка набряку легенів: збуджений, шкіра ціанотична, дихання шумне, кривава піна з дихальних шляхів. Викликана бригада ШМД. АТ=210/120 мм рт.ст. Рс - 124 за 1 хв. Т - 36,4 °С. Для невідкладної допомоги хворому в/в необхідно ввести розчин:

A. Адреналіну

B. Гангліоблокатору

C. Глюкокортикоїду

D. Манітолу

E. Поліглюкіну

Тест 12. Назвіть механізм антигіпертензивної дії еналапрілу:

A. Антагонізм з ангіотензиновими рецепторами

B. Блокування іонів кальцію в міофібрилах та розслаблення м'язів судин

C. Інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту

D. Блокування бета-адренорецепторів

Тест 13. При лікуванні ІХС як антиагрегант слід призначити ацетилсаліцилову кислоту в дозі:

A. По 500 мг 3 рази на добу

B. По 500 мг 2 рази на добу

C. По 250 мг 2 рази на добу

D. По 250 мг 1 раз на добу

E. По 75 мг 1 раз на день

Тест 14. При лікуванні гіпертонічної хвороби медикаментозну терапію при стабілізації АД треба:

A. Відмінити через тиждень

B. Відмінити через 1 місяць

C. Відмінити через 6 місяців

D. Відмінити через 1 рік

E. Приймати постійно

Тест 15. Хворий поступив до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, запаморочення, поганий сон. ЧСС – 104 у хв., АД – 180/95 мм рт.ст. Які фармакологічні засоби є препаратами вибору:

A. Триампур

B. Ніфедіпін

С. Метопролол

Д. Дігосин

Тест 16. Хворий страждає на стенокардію напруги II функціонального класу. АД – 150/90 мм рт.ст., ЧСС – 56 ударів на хвилину. Який з антиангінальних препаратів не раціонально призначати цьому хворому:

А. Окспренолол

В. Верапаміл

С. Талінолол

Д. Нітросорбід

Е. Ніфедіпін

Тест 17. Який препарат раціонально застосовувати пацієнтам на гіпертонічну хворобу при наявності гіпертрофії простати?

А. Еналаприл

В. Каптоприл

С. Доксазозин

Д. Верошпірон

Е. Верапаміл

Тест 18. Яка тактика лікування діуретиками найбільш раціональна у хворого зі стабільним перебігом гіпертонічної хвороби?

А. Одноразове введення

В. Лікування короткими курсами

С. Довготривале лікування

Д. Призначення перед сном

Е. Застосовуються всі методи

Тест 19. Який препарат не показаний при лікуванні гіпертонічного кризу, який ускладнений набряком легень?

А. Нітрогліцерин

В. Нітропрусид натрію

С. Ніфедипін

Д. Дроперидол

Е. Метопролол

Тест 20. β -адреноблокатори не визивають:

А. Зниження ЧСС

В. Посилення скорочувальної функції міокарду

С. Зменшення периферичного кровообігу

- D. Звуження бронхів
- E. Зниження кровообігу в печінці

Тест 21. Дигідропіридинова група антагоністів кальцію:

- A. Пригнічує активність симпатичної нервової системи
- B. Підвищує активність симпатичної нервової системи
- C. Викликає розширення коронарних та інших артерій
- D. Пригнічує синусовий вузол
- E. Знижує скоротність міокарда

Тест 22. Можливі метаболічні зміни у людей похилого і старечого віку при прийманні β -адреноблокаторів:

- A. Підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності
- B. Зниження рівня холестерину
- C. Підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності
- D. Підвищення рівня тригліцеридів
- E. Підвищення рівня фосфоліпідів

Тест 23. Можливі впливи β -адреноблокаторів на судинне артеріальне русло:

- A. Поліпшення мозкового кровообігу
- B. Погіршення мозкового кровообігу
- C. Погіршення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітеруючого атеросклерозу
- D. Поліпшення кровообігу в нижніх кінцівках на тлі облітеруючого атеросклерозу
- E. Посилення портального кровообігу

Тест 24. Гіпотензивні препарати якої групи переважно призначають хворим гіпертонічною хворобою літнього і старечого віку:

- A. Інгібітори АПФ, антагоністи кальцію
- B. Альфа адреноміметики
- C. Інгібітори моноамінооксидази
- D. Гідралазини і препарати центральної дії
- E. Діуретики і бета-адреноблокатори

Тест 25. Який препарат більш показаний хворим гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічним бронхітом:

- A. Клофелін
- B. Празозин

С. Амлодіпін

Д. Лабеталол

Е. Віскен

Тест 26. Яка група гіпотензивних препаратів протипоказана хворим гіпертонічною хворобою з гіперурікемією:

А. Бета-адреноблокатори

В. Антагоністи кальцію

С. Інгібітори ангіотензинперетворюючих ферментів

Д. Альфа адреноблокатори

Е. Тіазидні діуретики

Тест 27. Назвіть основне правило призначення гіпотензивних препаратів хворим гіпертонічною хворобою літнього і старечого віку:

А. Призначення 1 раз на добу

В. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 менше загальноприйнятої

С. Призначення в дозі на 1/3 - 1/2 більше загальноприйнятої

Д. Призначення монотерапії

Е. Курсове лікування

Тест 28. Яка тактика призначення гіпотензивних препаратів має перевагу у хворих гіпертонічною хворобою II стадії літнього і старечого віку:

А. Повільне зниження АТ до рівня 140/90 мм рт.ст.

В. Повільне зниження АТ по можливості до нормального рівня

С. Швидке зниження АТ до рівня 160/90 мм рт.ст.

Д. Швидке зниження АТ до нормального рівня з наступним призначенням підтримуючої дози

Е. Призначення ударної першої дози гіпотензивного препарату

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Відповідь	А	В	В	Е	Е	Д	Е	Д	А	Д	В	С	Д	Е

№ тесту	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Відповідь	С	В	С	С	Е	В	С	Д	С	А	С	Е	В	В

Заняття 5

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

І. Теоретичні питання

1. Загальні принципи лікування аритмій.
1. Антиаритмічні препарати I класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Антиаритмічні препарати II класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Антиаритмічні препарати III класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Антиаритмічні препарати IV класу: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Загальні принципи лікування аритмій.

Антиаритмічні препарати перш за все застосовуються для лікування аритмій. Метою призначення антиаритмічних ліків є поновлення функції серця та попередження аритмій, безпечних для життя.

2.2. Механізм дії антиаритмічних препаратів

Деякі аритмії серця є наслідком виникнення ненормальної кількості електричних імпульсів. Ці імпульси можуть виникати як у синопередсердному вузлі, так і у інших структурах міокарду.

Антиаритмічні ліки класифікують згідно їх механізмів дії та ефектів на кардіоміоцит.

Клас I антиаритмічних ліків

Антиаритмічні препарати I класу мають мембрано-стабілізуючий та анестетичний ефекти у відношенні до кардіоміоцита, що є причиною їх досить частого застосування. I клас антиаритмічних ліків у порівнянні з іншими класами вміщує найбільшу кількість препаратів. Препарати цієї групи суттєво відрізняються один від одного, що є підставою для їх розподілення на класи I-A, I-B і I-C.

Клас I-A антиаритмічних ліків

Такі ліки, як дізопирамід, прокаїнамід, хінідин, відносяться до класу I-A антиаритмічних ліків. Хінідин пригнічує здатність міокарду відповідати на електричні імпульси, що є причиною зниження частоти серцевих скорочень і корекції аритмії. Хінідин також подовжує тривалість рефракторного періоду та

пригнічує потужність та швидкість потенціалу дії імпульсу, що проходить через міокард. Визнано, що дія прокаїнаміду обумовлена уповільненням швидкості деполяризації у шлуночках, зниженням потужності та швидкості потенціалу дії. Дізопирамід також пригнічує деполяризацію у міокарідоцитах впродовж діастолічної фази серцевого циклу, рефракторного періоду, гальмує швидкість потенціалу дії.

Клас I-B антиаритмічних ліків

Лідокаїн, як класичний представник класу I-B, підвищує поріг збудливості міокарда шлуночків, що приводить до зниження частоти скорочень і корекції аритмії. Мексилетин і токаїнід діють подібно до лідокаїну.

Клас I-C антиаритмічних ліків

Флекаїнід і пропафенон, як представники класу I-C, володіють прямою стабілізуючою дією на міокард, знижують потужність та швидкість потенціалу дії, чим сповільнюють провідність всієї структур міокарда.

Клас II антиаритмічних ліків

Клас II антиаритмічних ліків включає β -адреноблокатори (есмолол, пропранолол). Ці ліки знижують відповідь міокарда на адреналін та норадреналін завдяки їх здатності блокувати β -адренорецептори, наслідком чого є зменшення частоти серцевих скорочень.

Клас III антиаритмічних ліків

Аміодарон, подовжує рефракторний період і реполяризацію мембрани клітини, що збільшує поріг збудження шлуночків. Нові представники цієї групи (ібутілід, дофетілід) застосовуються для конверсії фібриляція або тріпотіння передсердь в нормальний синусовий ритм. Дія ібутілід обумовлена подовженням потенціалу дії, чим гальмується синусовий ритм і атріовентрикулярна провідність. Дофетілід селективно блокує калієві канали, поширює комплекс QRS, подовжує потенціал дії. Цей препарат також має вплив на кальцієві канали і провідність міокарда.

Клас IV антиаритмічних ліків

Клас IV антиаритмічних ліків включає верапаміл та інші представники антагоністів кальцію (дилтіазем). Антиаритмічна дія антагоністі кальцію обумовлена пригніченням пересування кальцію через канали клітинної мембрани міокарду і гладеньких м'язів судин. Гальмування струму кальцію пригнічує синоатріальний і атріовентрикулярний вузли, що подовжує рефракторний період.

2.3. Застосування

Взагалі антиаритмічні ліки застосовуються для попередження і лікування аритмій серця. Деякі антиаритміки, наприклад β -блокатори, незалежно від їх антиаритмічної активності, знижують ризик смерті та повторного інфаркту міокарда. β -Блокатори також застосовуються для контролю тахікардії у пацієнтів, які страждають на феохромоцитому, мігрень, стенокардію напруги.

2.4. Побічні ефекти

Взагалі побічні ефекти антиаритміків включають слабкість, гіпотензію, брадикардію, та сонливість. Всі без винятку антиаритмічні ліки мають

проаритмічну активність, тобто можуть бути причиною виникнення нових аритмій або погіршення існуючих. Проаритмічний ефект частіше виникає при призначенні великої дози препарату, внутрішньовенному введенні, при призначенні з метою лікування станів, що загрожують життю пацієнта.

2.5. Протипоказання

Антиаритмічні ліки протипоказані при відомій гіперчутливості до препарату, в періоді лактації. Під час вагітності антиаритмічні препарати застосовуються тільки у випадках, коли позитивні ефекти препарату переважають його негативні впливи на плід. Антиаритмічні ліки відносно протипоказані при AV-блокаді високого ступеню, некомпенсованій серцевій недостатності, аортальному стенозі, гіпотензії, кардіогенному шоці. Хінідин і прокаїнамід протипоказані для пацієнтів з міастенією.

2.6. Попередження

Всі антиаритмічні ліки обережно застосовуються при наявності недостатності нирок або печінки. Хінідин і прокаїнамід обережно застосовуються при наявності серцевої недостатності. Дізопірамід обережно застосовується для лікування пацієнтів з міастенією, глаукомою, гіпертрофією простати. Верапаміл обережно застосовується при наявності в анамнезі шлуночкових аритмій або хронічної серцевої недостатності. Електролітні порушення, такі як гіпокаліємія, гіперкаліємія, або гіпомагнійємія, можуть впливати на фармакодинамічні дії антиаритміків.

2.7. Взаємодії

При призначенні двох антиаритміків може розвинути адитивний ефект, що підвищує ризик виникнення токсичності. При призначенні хінідину або прокаїнамиду з серцевими глікозидами підвищується ризик глікозидної інтоксикації. При призначенні разом з хінідином може посилюватися фармакологічний ефект прокаїнамиду. Спостерігають підвищення концентрації хінідину в плазмі при призначенні його разом з циметидином. Підвищується ризик гіпотензії при введенні верапамілу разом з хінідином. При призначенні хінідину з дізопірамідом є ризик підвищення концентрації дізопіраміда і зменшення концентрації хінідину в плазмі крові. Пропранолол може збільшувати концентарці прокаїнамиду в плазмі крові. Спостерігається адитивний кардіодепресивний ефект при сумісному призначенні прокаїнамиду з лідокаїном. При призначенні β-адреноблокаторів з лідокаїном підвищується ризик розвитку токсичності лідокаїну. Пропранолол та інші β-адреноблокатори можуть впливати на ефективність інсуліну і оральних гіпоглікемічних препаратів. Верапаміл виявляє адитивний гіпотензивний ефект при сумісному призначенні з антигіпертензивними ліками, алкоголем, нітратами. Верапаміл підвищує концентрацію дигоксина в плазмі.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте антиаритмічні препарати I класу для лікування аритмій, які погрожують життю.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів I класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Клас IA			
Прокаїнамід HCl (Novocainamidum)	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю	Гіпотензія, порушення серцевого ритму, уртикарний висип, лихоманка, озноб, нудота, блювота, висип, запаморочення, слабкість, анорексія	Перорально: 50 мг/кг на добу перорально у декількох дозах кожні 3 години; Внутрим'язово: 0.5—1.0 г кожні 4-8 годин; внутрішньовенно: 500—600 мг на протязі 25—30 хв, після 2—6 мг/хв
Клас IB			
Лідокаїн	Шлуночкові аритмії	Нервовість, брадикардія, гіпотензія, сонливість	50—100 мг внутрішньовенно болюсно; 1—4 мг/хв внутрішньовенно інфузія 20-50 мкг/кг/хв; 300 мг Внутрим'язово
Фенітоїн (Dipheninum)	Шлуночкові аритмії	Нервовість	100-300 мг/добу перорально
Мексилетин	Шлуночкові аритмії	Серцебиття, нудота, блювота, біль у грудях, запаморочення, висип	Початкова доза: 200 мг перорально кожні 8 годин; максимальна доза, 1200 мг/добу перорально
Клас IC			
Пропафенон (Rytmonorm)	Шлуночкові аритмії	Запаморочення, нудота, блювота, закріп, змінення вкусу, AV-блокада I ступеню	Початкова доза: 150 мг перорально кожні 8 годин; може бути збільшена до 300 мг перорально кожні 8 годин

Завдання 2. Ознайомтесь з таблицею 2, призначте антиаритмічні препарати II класу для лікування хворого на:

- 1) суправентрикулярну аритмію;

- 2) мігрень;
- 3) стенокардію напруги;
- 4) синусову тахікардію;
- 5) артеріальну гіпертензію;
- 6) тремор;
- 7) інфаркт міокарда.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів II класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Есмолол (Brevibloc)	Суправентрикулярна аритмія, синусова тахікардія	Запаморочення, Головний біль, гіпотензія, нудота, схолодження кінцівок, брадикардія	Навантажувальна доза: 500 мкг/кг/хв внутрішньовенно 1 хвилину, після – інфузія 50 мкг/кг/хв внутрішньовенно 4 хвилин; підтримуюча доза - 25 мкг/кг/хв внутрішньовенно
Пропранолол	Аритмії серця, стенокардія напруги, гіпертензія, первинний тремор, інфаркт міокарда, мігрень	Слабкість, слабкість, депресія, брадикардія, запаморочення, висип, зниження лібідо, гіпотензія, гіперглікемія	Аритмії серця: 10—30 мг перорально 3—4 рази на добу; аритмії, які погрожують життю: 1—3 мг внутрішньовенно, можна повторити через 2 хвилини; стенокардія напруги: 80—320 мг/добу перорально; АГ: 40 мг перорально 2 рази на добу або 80 мг у формі подовженого виділення 1 раз на добу

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 3, призначте антиаритмічні препарати III класу для лікування хворого з шлуночковою аритмією, яка погрожує життю.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів III класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
------	--------------	----------------	-----------

Аміодарон (Cordarone)	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю	Слабкість, тремор, проаритмічний ефект, нудота, блювота, закріп, атаксія, анорексія, брадикардія, фотосенсибілізація	Навантажувальна доза: 800–1600 мг/добу перорально у декількох дозах; підтримуюча доза: 400 мг/добу перорально
Соталол	Шлуночкові аритмії, які погрожують життю, фібриляція або тріпотіння передсердь	Сонливість, інсомнія, незвичайна стомленість, слабкість, депресія, зниження лібідо, брадикардія, ХСН, похолодання кінцівок, нудота, блювота, закладеність носу, занепокоєння, аритмії, які погрожують життю	Звичайно: 80 мг 2 рази на добу перорально; можна підвищити до 240–320 мг/добу

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 4, призначте антиаритмічні препарати IV класу для лікування хворого зі шлуночковою аритмією, яка погрожує життю.

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування антиаритмічних препаратів IV класу.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Верапаміл (Isoptin)	Суправентрикулярна тахіаритмія, тимчасовий контроль швидкого шлуночкового ритму при тріпотінні/фібриляції передсердь, стенокардія, АГ	Закріп, запаморочення, головний біль, астенія, нудота, периферичний набряк, гіпотензія, проаритмічний ефект, ХСН	Перорально — початкова доза 80–120 мг 3 рази/добу; підтримуюча доза 320–480 мг/добу; АГ: 240 мг перорально; капсули ER - 100–300 мг перорально; внутрішньовенно: початкова доза 5–10 мг на протязі 2 хвилин

Завдання 5. Ознайомтесь з таблицею 5, призначте антиаритмічні препарати для лікування хворого з :

- 1) тріпотіння передсердь;
- 2) фібриляція передсердь;
- 3) передсердна тахікардія;
- 4) пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія;
- 5) синдром WPW;

- 6) синусова тахікардія;
- 7) суправентрикулярна тахікардія з аберантним проведенням;
- 8) Torsades de pointes;
- 9) фібриляція шлуночків;
- 10) шлуночкова тахікардія.

Таблиця 5. Клінічні ознаки та лікування деяких аритмій.

Аритмії	Сприятливі фактори	Лікування
Синусова тахікардія	Лихоманка, дегідратація, біль, ХСН, гіпертиреозидизм, ХОЗЛ	Убрати сприятливі фактори; β -адреноблокатори
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія	синдром WPW	Вагальні прийоми; аденозин, верапаміл, β -адреноблокатори, кардіоверсія
Передсердна тахікардія	Глікозидна інтоксикація	Дігосин, корекція рівню калія в плазмі крові
Тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь	Захворювання мітрального клапану, гіпертензія, тромбоемболія легеневої артерії, перикардит, стан після хірургічної операції на серці, гіпертиреозидизм, ХОЗЛ	1. Сповільнення шлуночкового ритму: бета-блокатори, верапаміл, дилтіазем, дігосин. 2. Конвертації в нормальний синусовий ритм (при хронічній формі після прийому антикоагулянтів): внутрішньовенно ібутілід або перорального ліки ІС, ІІ, ІА класу; може застосовуватися кардіоверсія, абляція
Передсердна тахікардія	Тяжкі респіраторні порушення	Лікування захворювання легень; верапаміл може застосовуватися для сповільнення ритму шлуночків
Шлуночкова тахікардія	Ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда. хронічна серцева недостатність, гіпоксія, гіпокаліємія, інтоксикація серцевими глікозидами, подовження інтервалу	Гострий management: Прокаїнамід, Аміодарон, Лідокаїн; chronic management: group I, ІІ, Ліки

	QT (природжений або Ліки: quinidine and other antiarrhythmics, трициклічні, фенотіазіни)	
Фібриляція шлуночків	Як ventricular premature beats	Миттєва дефібриляція
Torsades de pointes	Подовження інтервалу QT (природжене або після прийому ліків: антиаритміки, трициклічні антидепресанти, фенотіазіни)	Внутрішньовенно сульфат магнія (1-2 g bolus); лідокан
Суправентрикулярна тахікардія з аберантним проведенням	Фібриляція передсердь з широким комплексом QRS, синдром WPW	Лікування захворювання легень; верапаміл може застосовуватися для сповільнення ритму шлуночків , при частоті скорочення шлуночків >200 лікування, як при синдромі WPW
Preexcitation syndrome (WPW)	Допоміжні шляхи між передсердями та шлуночками	Тахікардія з вузьким комплексом QRS: внутрішньовенно аденозин або бета-блокатори. Тахікардія з широким комплексом QRS: внутрішньовенно прокаїнамід, бета- адреноблокатори, верапаміл

Завдання 6. Пояснить взаємодії антиаритмічних препаратів.

- 1) прокаїнамід з серцевими глікозидами;
- 2) хінідин з барбітуратами або циметидином;
- 3) хінідин з верапамілом;
- 4) пропранолол с прокаїнамідом;
- 5) прокаїнамід с антихолінергічними ліками;
- 6) прокаїнамід з лідокаїном;
- 7) бета-блокатори з лідокаїном;
- 8) Пропранолол інсуліном, пероральним гіпоглікемічними ліками.

Завдання 7. Заповніть таблицю 6.

Таблиця 6. Засоби купірування небезпечних для життя аритмій.

Вид аритмій	Ліки	Шлях введення
1. Надшлуночкова пароксизмальна тахікардія 2. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія 3. Пароксизм фібриляції передсердь 4. Тріпотіння і фібриляція шлуночків		

Завдання 8. Заповніть таблицю 7.

Таблиця 7. Засоби для тривалого лікування аритмій.

Вид аритмій	Ліки	Дозування
1. Синусова тахікардія 2. Надшлуночкова екстрасистолія 3. Шлуночкова екстрасистолія 4. Постійна форма фібриляції передсердь		

III. Навчальні задачі

Завдання 1. Хвора, 44 р., кардіалгія, задишка, болі виникли вперше на фоні частого серцебиття. Об'єктивно: пульс 120-140 на хв, аритмічний, АТ – 160/100 мм рт.ст., на ЕКГ зубці Р не визначаються, інтервали RR різні, QRS не деформований. Яке порушення ритму у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 2. У хворого Ф., 42 років, раптово виник напад серцебиття, що супроводжувався загальною слабкістю, задишкою, пульс 170 за хвилину На ЕКГ: ЧСС – 180 за хвилину, ритм правильний, QRS - 0,10 с. Після масажу в ділянці каротидного синуса спостерігалось зниження ЧСС до 75 уд. за хвилину Яке порушення ритму було зареєстроване у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. У хворого 35 років, після фізичної перевтоми раптово з'явилося серцебиття, задишка та тупий біль в ділянці серця. Протягом 12 років знаходиться на диспансерному обліку з приводу ревматизма та мітральної вади серця без порушень кровообігу Об'єктивно: АТ – 110-130/85 мм рт.ст. PS – 96 за хвилину, ЧСС – 130 за хвилину На ЕКГ замість зубців Р зареєстровані дрібні хвилі різної форми, інтервали R-R мають різну тривалість. Який найбільш ймовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. У хворого 59 р. під час фізичного навантаження з'явилися серцебиття, задишка, тупий біль в ділянці серця, нудота. Три роки тому переніс дрібно вогнищевий інфаркт міокарду. Об'єктивно: АТ – 145/90 мм рт.ст., пульс – 110 за хвилину, ритмічний, середньої величини. На ЕКГ замість зубців Р зареєстровані хвилі з частотою 310 за хвилину, ритмічні, комплекси QRS не змінені, інтервали R-R мають однакову тривалість. Яке

ускладнення розвинулось у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 5. У хворої 35 років, рік тому діагностовано гіпертонічну хворобу з кризовими станами. Не лікувалась. Після тривалої фізичної перенапруги (прапа білизну) раптово з'явилися почуття страху, збудженості, серцебиття, інтенсивний головний біль, біль в області серця, епігастрії, попереку, часте сечовиділення, нудота, блювота. Шкіра волога. Обличчя бліде. пульс – 170 за хвилину, ритмічний. Тони серця гучні. АТ - 220/110 мм рт.ст. Цукор крові - 7,2 ммоль/л, лейкоцитоз, еритроцитоз. Який найбільш імовірний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 6. Хвора 20 років, прооперована з приводу дифузного токсичного зобу III ст. Після операції у хворої з'явилися серцебиття, пітливість, почуття страху, пронос. Шкіра волога, гаряча на дотик, температура тіла - 40 °С. Набряки відсутні. пульс – 160 за хвилину, аритмічний, миготлива аритмія, напружений. АТ - 170/60 мм рт.ст. Тони серця звучні. Яке ускладнення розвинулось у хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 7. Хворий, 35 років, під час інтенсивного фізичного навантаження раптово знепритомнів. Хворіє на гіпертрофічну кардіоміопатію. При огляді, дихання аперіодичне, шумне, пульс і серцеві тони не визначаються. На ЕКГ – хаотичні скорочення. 50/20 мм рт.ст. Що у хворого? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 8. У хворої, 30 років, яка перебуває в терапевтичному відділенні з приводу ревматичного ендокардиту, раптово почався напад серцебиття. пульс – 170 за хвилину, ритмічний, слабкий. На ЕКГ: інтервали R–R рівні, шлуночкові комплекси не змінені. В анамнезі: ГРВЗ, бронхіти. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. Пацієнтка, 34 років, відчула сильне серцебиття, запаморочення, виражену загальну слабкість. Об'єктивно: хвора бліда, незначна активність призводить до появи запаморочення. пульс – 200 за хвилину, ритмічний, ниткоподібний, АТ – 80/50 мм рт.ст. На ЕКГ: зубці Р не визначаються, інтервали R–R однакові та становлять 0,3 с, QRS – 0,09 с. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. Хворому К., 48 років, для лікування аритмії був призначений пропранолол. Яку інформацію необхідно надати пацієнту з приводу призначення цього препарату?

Завдання 11. Хворому Е., 56 років, з приводу шлуночкової аритмії був призначений лідокаїн.

Завдання 12. До лікаря звернувся літній чоловік, який страждає ІХС, постійну форму фібриляції передсердь. Дайте рекомендації пацієнту з поясненням побічних ефектів препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

Завдання 13. До лікаря звернулася жінка 54 років, яка страждає варикозною хворобою вен, що ускладнилася трофічною виразкою гомілки. Дайте рекомендації щодо тактики лікування в даному випадку (препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування). Проаналізуйте побічні ефекти препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

Завдання 14. У хворого К., 42 років, діагноз: ІХС. Стенокардія напруження II ФК. Дифузний кардіосклероз. Фібриляція передсердь. ХСН III ФК. Відзначає задишку і серцебиття при незначній фізичній активності, кашель, загальну слабкість, набряки гомілок. При аускультції серця тони приглушені, миготлива аритмія із ЧСС 92 уд. в 1 хвилину. Частота дихальних рухів 23 в 1 хвилину. Набряки нижніх кінцівок. Проаналізуйте побічні ефекти препаратів. Які параметри необхідно аналізувати при моніторингу ефективності і безпеки лікування?

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Хвора, 44 р., кардіалгія, задишка, болі виникли вперше на фоні частого серцебиття. Об'єктивно: пульс 120-140 на хв, аритмічний, АТ – 160/100 мм рт.ст., на ЕКГ зубці Р не визначаються, інтервали RR різні, QRS не деформований. Який препарат є найбільш доцільним?

- A.** Бетаксолол
- B.** Верапаміл
- C.** Дилтіазем
- D.** Етмозин
- E.** Лідокаїн

Тест 2. Хворий 68 р., знаходиться в палаті інтенсивного спостереження. Раптово у нього виникають судом, короткочасна втрата свідомості. Пульс – 32 за хвилину, АТ – 160/90 мм рт.ст. ЕКГ – зубець Р – 75 за хвилину, комплекс QRST – 32 за 1 хв. В відведеннях I, aVL, V₅-V₆ патологічний зубець Q, сегмент S-T вище ізолінії, негативний зубець E. Який з лікарських засобів найбільш доцільно призначити?

- A.** Атропіну сульфат
- B.** Верапаміл
- C.** Гепарин
- D.** Нітрогліцерин

Е. Строфантин

Тест 3. Хворий 67 років скаржиться на напади серцебиття, перебої в роботі серцевої діяльності, біль в ділянці серця, задишку в спокої. Стан важкий. Акроціаноз, тони серця аритмічні, приглушені. пульс – 120 за хвилину, АТ – 120/80 мм рт.ст. Печінка + 2 см., набряки гомілок. ЕКГ – ритм несинусовий, неправильний, ЧСС – 160 за хвилину, хвилі f. Калій плазми – 4,8 ммоль/л. Який з препаратів слід застосувати в першу чергу?

А. Амiodарон

В. Верапаміл

С. Дигоксин

Д. Калію хлорид

Е. Новокаїнамід

Тест 4. Хворий Г., 68 років, 8 років страждає на ішемічну хворобу серця, в анамнезі інфаркт міокарда. Раптово, після емоційного навантаження, виник приступ сильного серцебиття, втратив свідомість. Об'єктивно: стан хворого важкий, шкірні покриви вологі, бліді. Пульс та частота серцевих скорочень не підраховуються. АТ - 110/80 мм рт.ст. Знято ЕКГ: ЧСС - 240 за хвилину, комплекси QRS 0,14 с. Застосування якого з медикаментозних засобів є найбільш доцільним?

А. Верапаміл

В. Лідокаїн

С. Натрія аденозинтрифосфат

Д. Пропранолол

Е. Строфантин

Тест 5. У хворої, 27 років, під час фізичного навантаження з'явилося серцебиття, біль в ділянці серця. На протязі 4 років хворіє на ревматизм з мітральною вадою серця без порушення кровообігу. На ЕКГ ЧСС =180 за хвилину, зубець Р негативний, комплекс QRS – 0,08 с, зубець Т позитивний, малої амплітуди, інтервали R-R однакові. Який антиаритмічний препарат необхідно призначити в даному випадку?

А. АТФ внутрішньовенно

В. Верапаміл

С. Лідокаїн

Д. Панангін

Е. Сульфат магнію

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	В	А	С	В	В

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Хворий, 48 р., скаржиться на приступи втрати свідомості з судомами. Стан тяжкий, ціаноз губ. АТ 160/80 мм рт.ст. Рс 28 за хвилину, брадикардія. На ЕКГ атриветрикулярна блокада з ЧСС 30 ударів за хвилину, від'ємний зубець Т і ST нижче ізолінії в V_2 - V_4 . З яких препаратів почати лікування?

- A. Внутрішньовенно атропін
- B. Внутрішньовенно вазодилетатори
- C. Внутрішньовенно нітрогліцерин
- D. Внутрішньовенно серцеві глікозиди
- E. Електроімпульсна терапія

Тест 2. Хворий, 52 р., доставлений в БРІТ без свідомості. Стан важкий, зіниці розширені, реагує на світло. Дихання шумне, пульс на променевих і сонних артеріях не прощупується. АТ 40/20 мм рт.ст. На ЕКГ – мерехтіння шлуночків з частотою 210 за хвилину З якого з методів слід розпочати реанімаційні заходи?

- A. Внутрішньовенне введення адреналіну з атропіном
- B. Внутрішньовенне введення кордарону
- C. Внутрішньовенне введення лідокаїну
- D. Електроімпульсна терапія (дефібриляція)
- E. Зовнішній масаж серця

Тест 3. У процесі інтубації трахеї внаслідок подразнення рефлексогених зон гортані та трахеї виникла зупинка серця. Який препарат слід увести в першу чергу в систему кровообігу в процесі реанімації:

- A. Адреналін
- B. Атропін
- C. Еуфілін
- D. Піпольфен
- E. Промедол

Тест 4. Чоловік, 30 років, на виробництві одержав травму електрострумом з наступним розвитком клінічної смерті. Лікарем медпункту негайно почате проведення зовнішнього масажу серця, штучної вентиляції легень. Реанімаційна бригада швидкої допомоги, що прибула через 20 хвилин, при дослідженні ЕКГ виявила асистолію. Найбільш доцільні наступні дії:

- A. Внутрішнє введення адреналіну
- B. Внутрішньовенне введення лідокаїну
- C. Внутрішньовенне введення реополіглюкіну
- D. Електроімпульсна терапія

Е. Припинення реанімації в зв'язку з явною безперспективністю

Тест 5. Клінічна смерть наступила від дії електроструму. Серцево-легенева реанімація проведена успішно. Під час транспортування потерпілого погіршення показників гемодинаміки, на електрокардіограмі - політопна шлуночкова екстрасистоля. Які антиаритмічні препарати найбільш ефективні в даній ситуації?

- А. Дігоксин
- В. Ізоптин
- С. Кордарон
- Д. Лідокаїн
- Е. Новокаїнамід

Тест 6. Хворому на артеріальну гіпертензію, 75 років, виник пароксизм фібриляції передсердь з частотою серцевих скорочень 150 за хвилину АТ 120/70 мм рт.ст. З якого препарату ви не будете розпочинати лікування пароксизму?

- А. Атенолол
- В. Верапаміл
- С. Дігоксин
- Д. Ділтиазем
- Е. Новокаїнамід

Тест 7. Антиаритмічні препарати якого класу показані для тривалого лікування шлуночкової екстрасистолії у хворих на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда:

- А. ІА клас
- В. ІВ клас
- С. ІС клас
- Д. ІІІ клас
- Е. ІV клас

Тест 8. Кордарон може викликати наступні побічні дії:

- А. Синусова тахікардія
- В. Різке подовження електричної систоли
- С. Укорочення електричної систоли (QT)
- Д. Розвиток АВ-блокади
- Е. Зниження артеріального тиску крові

Тест 9. Препарат, що відноситься до неселективних бета-адреноблокаторів:

- А. Бісопролол

- В. Метопролол
- С. Бетаксолол
- Д. Небіволол
- Е. Пропранолол

Тест 10. Протипоказання до призначення бета-блокаторів:

- А. Тахікардія
- В. Брадикардія
- С. Гіпокоагуляція крові
- Д. Зниження моторної функції кишечника
- Е. Гіперкоагуляція крові

Тест 11. Для лікування пароксизму передсердної тахікардії у хворих старшого віку препаратами вибору є:

- А. Етацизін
- В. Хлористий калій
- С. Обзідан
- Д. Дигоксін
- Е. Верапаміл

Тест 12. Для лікування пароксизму вузлової тахікардії в хворих старшого віку препаратами вибору є:

- А. Кордарон
- В. Верапаміл
- С. Новокаїнамід
- Д. Хінідін
- Е. Дигоксін

Тест 13. Показанням до застосування місцевих анестетиків служить:

- А. Тріпотіння передсердь
- В. Шлуночкова екстрасистолія
- С. Часта передсердна екстрасистолія
- Д. Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія
- Е. Усі перераховані види аритмій

Тест 14. Препаратами першого вибору для лікування нападу пароксизму фібриляції передсердь у літніх і старих хворих є:

- А. Ізоптін
- В. Хінідін
- С. Кордарон

D. Новокаїнамід

E. Лідокаїн

Тест 15. Для лікування пароксизму шлуночкової тахікардії показаний:

A. Обзідан

B. Лідокаїн

C. Дігосин

D. Ізоптін

E. Коринфар

Тест 16. Антиаритмічні препарати якого класу показані для тривалого лікування шлуночкової екстрасистоїї у хворих на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда:

A. ІА клас

B. ІВ клас

C. ІС клас

D. ІІІ клас

E. ІV клас

Тест 17. При шлуночковій екстрасистоїї на фоні синусової брадікардії показаний:

A. Кордарон

B. Корданум

C. Верапаміл

D. Атропін

E. Гилуритмул

Тест 18. З яким із перерахованих препаратів можна поєднати бета-адреноблокатори у літніх і старих людей:

A. Ізоптін

B. Коринфар

C. Кордарон

D. Ритмілен

E. Хінідін

Тест 19. Верапаміл протипоказаний при одному із названих порушень серцевого ритму:

A. Передсердна пароксизмальна тахікардія

B. Вузлова пароксизмальна тахікардія

- C. Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія на тлі додаткових шляхів проведення збудження
- D. Передсердна екстрасистолія
- E. Тріпотіння передсердь

Тест 20. Відносним протипоказанням до електроімпульсного лікування порушень ритму серця є попередній прийом:

- A. Симпатомиметиків
- B. Хінідіна
- C. Препаратів калію
- D. Сечогінних засобів
- E. Насичення серцевими глікозидами

Тест 21. При пароксизмі якої суправентрикулярної аритмії серцеві глікозиди протипоказані?

- A. Тріпотінні передсердь
- B. Фібриляції передсердь
- C. Вузловій тахікардії
- D. Наявності додаткових шляхів проведення
- E. Передсердної тахікардії

Тест 22. Який із препаратів збільшує концентрацію дигоксіна в крові при одночасному застосуванні:

- A. Хінідин
- B. Пропранолол
- C. Фенобарбітал
- D. Гілуритмул
- E. Верапаміл

Тест 23. Критерії насичення кордароном:

- A. Синусова брадікардія
- B. Подовження інтервалу QT
- C. Сплощення і подовження зубця T
- D. Вище перераховані критерії
- E. Поширення комплексу QRS

Тест 24. Фармакологічна стимуляція серцевої діяльності при раптовій зупинці кровообігу проводиться шляхом внутрішньовенного введення:

- A. Гідрокарбоната натрію
- B. Адреналіну

- C. Хлористого калію
- D. Лідокаїну
- E. Усіх названих препаратів

Тест 25. Для попередження раптової зупинки кровообігу при атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, яка швидко виникла, необхідно швидко ввести:

- A. - Атропін
- B. - Кордарон
- C. - Лідокаїн
- D. - Хлористий калій
- E. - Новокаїнамід

Тест 26. Який з антиаритмічних препаратів можна призначити для попередження пароксизмів фібриляції передсердь при синдромі слабкості синусового вузла:

- A. Этагизін
- B. Кордарон
- C. Ізоптін
- D. Анаприлін
- E. Жодний із названих препаратів

Тест 27. Внутрішньовенне струйне введення аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) може відновити синусовий ритм при:

- A. Шлуночковій тахікардії
- B. Фібриляції передсердь
- C. Атріовентрикулярній тахікардії
- D. Прискореному ідіовентрикулярному ритмі
- E. Тріпотінні передсердь

Тест 28. Антиаритмічний препарат, що не має аритмогенного ефекту:

- A. Хінідин
- B. Кордарон
- C. Мекситіл
- D. Дізопірамід
- E. Пропранолол

Тест 29. Показання до застосування прокаїнаміда:

- A. Передсердна і шлуночкова екстрасистолія
- B. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія

- С. Приступи фібриляції і тріпотіння передсердь
- Д. Усі перераховані вище види аритмій
- Е. Брадикардія

Тест 30. Блокатори кальцієвих каналів крім основної дії:

- А. Підвищують нирковий кровоток і натрійурез
- В. Підвищують діурез
- С. Знижують нирковий кровоток і калійурез
- Д. Підсилюють клубочкову фільтрацію
- Е. Підсилюють канальцеву реабсорбцію

Тест 31. Основний механізм дії лідокаїну:

- А. Підвищення автоматизму синусового вузла
- В. Зменшення автоматизму ектопічних вогнищ
- С. Зниження збудливості волокон Пуркінє і міофібрилл
- Д. Уповільнення швидкості проведення через атріовентрикулярний вузол
- Е. Адреноблокуючий ефект

Тест 32. Препаратом вибору для профілактики нападів тахікардії при синдромі слабкості синусового вузла є:

- А. Пропранолол
- В. Дигоксин
- С. Атропін
- Д. Аміодарон
- Е. Новокаїнамід

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Відповідь	А	В	В	А	Д	Е	Д	В, Д, Е	Е	В

№ тесту	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Відповідь	А, Д, Е	А, В, С, Е	В	А, С, Д	В	Д	Д	В	С	Е

№ тесту	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Відповідь	Д	А, Е	Д	В	А	Е	С	Е	Д	А	В	В

Заняття 6

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ.

I. Теоретичні питання

1. Симпатоміметики: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
2. Антихолінергічні препарати: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
3. Похідні ксантину: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
4. Ліки, що використовуються в лікуванні бронхіальної астми: кортикостероїди, антагоністи лейкотриєнових рецепторів, кромони, муколітики.
5. Похідні ксантину: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.
6. Нестероїдні протизапальні засоби: механізм дії, фармакокінетичні властивості, терапевтичне застосування, побічні ефекти, взаємодія з іншими ліками.

II. Теоретичний матеріал

2.1. Бронходилататори

Бронходилататорами називають ліки, які застосовуються для послаблення бронхоспазму, що асоціюється з респіраторними порушеннями (бронхіальна астма, ХОЗЛ). Вони включають β_2 -адреноміметики, М-холінолітики, похідні ксантину.

2.1.1. β_2 -Адреноміметики

Багато симпатоміметиків застосовуються як бронходилататори, відносяться до β_2 -адреноміметиків. При бронхоспазмі ці ліки збільшують внутрішній діаметр бронхів і дозволяють повітрю увійти до альвеол, чим зменшують респіраторний дистрес.

Симпатоміметичні бронходилататори протипоказані для пацієнтів з гіперчутливістю до цих ліків, хворих з аритмією і тахікардією, вогнищевими пошкодженнями мозку, церебральним атеросклерозом, закрито-вугольною глаукомою. Сальметерол не показаний при бронхоспазмі. Симпатоміметики використовуються обережно при гіпертензії, серцевій недостатності, глаукомі, гіпертиреозі, цукровому діабеті, гіпертрофії простати, судомах в анамнезі, при вагітності. Необхідно пам'ятати, що може виникнути адитивний ефект при використанні двох симпатоміметиків. Підвищується ризик виникнення гіпертензивного кризу при призначенні симпатоміметиків разом з інгібіторами моноаміноксидази. β -Адреноблокатори можуть пригнічувати кардіальний,

бронходилатуючий і вазодилатуючий ефект симпатоміметиків. При сумісному використанні симпатоміметиків з теофіліном підвищується ризик кардіотоксичності. При призначенні адреналіну з інсуліном або пероральними гіпоглікемічними ліками необхідно використовувати підвищені дози останніх.

2.1.2. Похідні ксантину

Бронходилатуючий ефект похідних ксантину обумовлений прямим релаксуючим ефектом на гладенькі м'язи бронхів.

Похідні ксантину протипоказані для пацієнтів з відомою гіперчутливістю, пептичною виразкою, судомами, неконтрольованими аритміями, гіпертиреозом. Ці ліки обережно використовуються у пацієнтів віком більше 60 років, з захворюваннями серця, гіпоксемією, гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, захворюваннями печінки.

При призначенні ксантинів разом з симпатоміметиками можуть виникати додаткові кардіоваскулярні ефекти. Деяка їжа містить ксантини (кава, шоколад) і може підвищувати ризик негативного впливу на серцево-судинну і центральну нервову системи. Тютюнопаління, нікотинові гумки, барбітурати, фенітоїн, петльові діуретики, ізоніазид, рифампіцин можуть знижувати ефективність ксантинів. Підвищується ризик розвитку токсичності ксантинів після призначення ксантинів під час вакцинації, прийому пероральних контрацептивів, глюкокортикоїдів, β -адреноблокаторів, циметидину, макролідів, тиреоїдних гормонів, алопуринолу.

2.2. Препарати попередження приступів бронхіальної астми

Для попередження нових приступів бронхіальної астми застосовують декілька груп ліків з протизапальними властивостями: кортикостероїди, інгібітори лейкотриєнів, антагоністи лейкотриєнових рецепторів та кромони.

2.2.1. Кортикостероїди

У відповідь на адренокортикотропний гормон, що утворюється в передній долі гіпофізу, у корковому шарі наднирників декретується декілька гормонів (глюкокортикоїди, мінералкортикоїди, статеві гормони). Глюкокортикоїди та мінералкортикоїди називаються взагалі кортикостероїди. Глюкокортикоїди регулюють функцію імунної системи, регулюють обмін вуглеводів, протеїнів, ліпідів, контролюють протизапальні механізми.

Механізми дії. Кортикостероїди, такі як беклометазон, флутиказон, триамцинолон призначають в інгаляціях з метою пригнічення запалення в бронхах у хворих на бронхіальну астму. Крім того, кортикостероїди підвищують чутливість β_2 -рецепторів, що покращує ефективність агоністів β_2 -рецепторів.

Глюкокортикоїди після досягнення таргетних клітин зв'язуються з рецепторами та ініціюють комплексний вплив на організм людини. Ця група включає кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, триамцинолон.

Глюкокортикоїди застосовуються в якості замісної терапії при наднирковій недостатності, для лікування алергічних реакцій, колагенозах (системний червоний вовчак), захворювань шкіри. Протизапальна активність цих

гормональних ліків дозволяє їх застосовувати як протизапальні засоби та імуносупресанти для супресії запалення та модифікування імунної відповіді.

Протипоказання, попередження і взаємодії. Кортикостероїди протипоказані при відомій чутливості до них. Кортикостероїди обережно застосовуються при скомпрометованій імунній системі, глаукомі, захворювання нирок або печінки, судомах, цукровому діабеті, під час вагітності та лактації. Кетоконазол може підвищувати концентрації будезоніду і флутиказону в плазмі крові.

Глюкокортикоїди протипоказані для пацієнтів з тяжкими інфекціями, такими як туберкульоз, грибові та антибіотик-резистентні інфекції. Глюкокортикоїди застосовуються обережно у пацієнтів з недостатністю нирок або печінки, гіпотиреозом, виразковим колітом, дивертикулітом, виразковою хворобою, цукровим діабетом. Глюкокортикоїди застосовуються при вагітності та в період лактації тільки при станах, що загрожують життю.

2.2.2. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів і інгібітори лейкотриєнів

Антагоністи лейкотриєнових рецепторів включають монтелукаст і зафірлукаст.

Механізми дії. Лейкотриєни відносяться до бронхоконстрикторних субстанцій, синтез яких прискорюється під час запалення. Блокування біологічних властивостей лейкотриєнів приводить до бронходилатації. Монтелукаст і зафірлукаст завдяки блокуванню лейкотриєнових рецепторів респіраторного тракту попереджують набряк слизової оболонки бронхів і прискорюють бронходилатацію.

Протипоказання, попередження і взаємодії. Препарати протипоказані при відомій гіперчутливості до них. Монтелукаст і зафірлукаст не застосовуються під час гострої атаки бронхіальної астми. Їх обережно застосовують у пацієнтів з дисфункцією печінки, на протязі вагітності та лактації.

Призначення зафірлукаста і ацетилсаліцилової кислоти підвищує плазмові концентрації зафірлукаста. При призначення зафірлукаста разом з варфарином посилюється ефект антикоагулянта. Призначення зафірлукаста з теофіліном або еритроміцином може привести до зниження концентрації зафірлукаста в плазмі крові.

2.2.3. Інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4)

Для лікування хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ) на сьогодні схвалений єдиний ЛЗ – рофлуміласт (Daxas). За рахунок блокування ФДЕ-4 (її А, В, D підтипів) підвищується рівень основного цАМФ та послаблюється пов'язана з ХОЗЛ дисфункція лейкоцитів, ендотеліальних та епітеліальних клітин дихальних шляхів, а також фібробластів і вивільнення медіаторів запалення (лейкотриєн В₄, ФНП-α, інтерферон-γ тощо). Рофлуміласт приймають при важкому ХОЗЛ внутрішньо 1 раз на день в комбінації з іншими ЛЗ для лікування ХОЗЛ. Серед частих побічних ефектів терапії рофлуміластом спостерігались діарея, зменшення маси тіла, біль в животі, головний біль.

2.2.4. Біологічна терапія

Згідно рекомендацій GINA (2024) в деяких випадках (середньотяжка або тяжка астма) застосовується додаткова біологічна терапія препаратами із наступних груп: антиімуноглобулін Е (омалізумаб), антиінтерлейкин-5/5R α (меполізумаб, бенралізумаб), антиінтерлейкин-4R α (дупілюмаб), антитимічні стромальні ліпопротеїни (тезепелюмаб). Звичайно ці ЛЗ вводяться підшкірно один раз у 2-4 тижня в залежності від препарату.

2.3. НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) включають велику кількість лікарських засобів, що мають протизапальну, антипіретичну і анальгетичну активність.

1.1. Механізми дії

НПЗЗ завдяки пригнічення активності циклооксигенази зменшують синтез простагландинів. НПЗЗ інгібують активність двох ферментів:

- 1) циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1),
- 2) циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2).

Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений пригніченням ЦОГ-2. Ульцерогенний ефект НПЗЗ пов'язаний з пригніченням ЦОГ-1. Нові НПЗЗ (целекоксиб і рофекоксиб) практично не впливають на активність ЦОГ-1. Але тривале застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 (особливо рофекоксибу) може бути пов'язано з підвищенням розвитку тромботичних ускладнень.

1.2. Протипоказання, попередження і взаємодії

НПЗЗ не застосовуються при наявності гіперчутливості. Є докази перехресної алергії до різних представників групи НПЗЗ. Взагалі, всі НПЗЗ протипоказані у третьому триместрі вагітності та на протязі лактації.

НПЗЗ необхідно застосовувати обережно при наявності кровотечі, захворюваннях нирок, серцево-судинних захворюваннях, враженні печінки на у пацієнтів похилого та старечого віку.

НПЗЗ подовжують час кровотечі та посилюють ефект антикоагулянтів, препаратів літію, циклоспорину. НПЗЗ можуть послаблювати ефекти діуретиків та антигіпертензивних ліків. Довготривале застосування НПЗЗ з ацетамінофеном може підвищити ризик пошкодження нирок.

Целекоксиб

Целекоксиб протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього, а також до сульфонамідів, інших НПЗЗ, вагітності і лактації.

Целекоксиб обережно застосовується при наявності виразкової хвороби, хворим літнього віку та хворим, які отримують антикоагулянти або стероїди. При комбінованому застосуванні целекоксибу і антикоагулянтів підвищується ризик кровотечі.

Ібупрофен

Ібупрофен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; пацієнтам з гіпертензією, пептичною виразкою, шлунково-кишковою кровотечею; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно застосовується

при наявності ниркової або печінкової недостатності. При комбінованому застосуванні препаратів літію з ібупрофеном підвищується ризик розвитку токсичності препаратів літію.

Ібупрофен здатен зменшувати ефект діуретиків при одноразовому застосуванні. При застосуванні ібупрофену з β -адреноблокаторами з ібупрофеном виникає ризик зниження антигіпертензивного ефекту β -адреноблокаторів.

Напроксен

Напроксен протипоказаний при наявності гіперчутливості до нього та інших НПЗЗ; на протязі вагітності та лактації. Препарат обережно призначається пацієнтам з бронхіальною астмою, гіпертензією, виразковою хворобою, погіршенням функції нирок або печінки. Як ібупрофен, напроксен підвищує ризик токсичності препаратів літію, ризик кровотеч при одноразовому застосуванні з антикоагулянтами.

При призначенні напроксену з антигіпертензивними препаратами зменшується їх антигіпертензивний ефект. При комбінації напроксену з діуретиками зменшується діуретичний ефект.

1.3. Побічні ефекти

Целекоксиб

До найбільш розповсюджених побічних ефектів целекоксибу відносять диспепсію, абдомінальний біль, діарею, нудоту, головний біль. Як і інші НПЗЗ, целекоксиб здатен погіршувати функцію нирок, підвищувати рівень аміноотрансфераз.

Ібупрофен

Ібупрофен може призначатися дітям з 6 місяців. Побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, сонливість, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишківнику, висип.

Напроксен

Побічні ефекти напроксену включають головний біль, запаморочення, сонливість, інсомнію, нудоту, диспепсію, біль у шлунку та кишківнику, висип.

II. Самостійна робота

Завдання 1. Ознайомтесь з таблицею 1, призначте β_2 -адреноміметики для:

- 1) лікування бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) попередження бронхоспазму, що є наслідком фізичного навантаження;
- 3) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

Таблиця 1. Застосування, побічні ефекти та дозування β_2 -адреноміметиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Неселективні β -агоністи			

Орципреналін (Astmopent)	Бронхоспазм	Серцебиття, тахікардія, головний біль, почервоніння обличчя, аритмії	Аерозоль 2—3 інгаляції 4-6 разів/добу; не більше 12 інгаляцій/добу
Селективні β_2-агоністи			
Сальбутамол (Ventolin)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму при фізичному навантаженні	Серцебиття, тахікардія, гіпертензія, тремор, запаморочення, нервовість, нудота, блювота	2—4 мг 3 рази/добу перорально; 2 дози перед фізичним навантаженням; через небулайзер: 4- 32 мг 2 рази/добу перорально
Фенотерол (Berotec)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму, при фізичному навантаженні	Серцебиття, тахікардія, запаморочення, нервовість	Аерозоль: 2 інгаляції 3 рази/добу
Тербуталін	Бронхіальна астма, bronхоспазм	Серцебиття, тремор, запаморочення, нервовість, сонливість, головний біль, нудота	2.5—5 мг через кожні 6 годин перорально 3 рази/добу вранці; 0.25 мг під шкіру
Формотерол (Foradil)	Бронхоспазм, попередження bronхоспазму після фізичного навантаження	Серцебиття, тахікардія, запаморочення, нервовість	Капсули по мкг 2 рази/добу; або за 15 хвилин перед фізичним навантаженням
Салметерол (Serevent)	Попередження гострих нападів bronхіальної астми, попередження , що є наслідком фізичного навантаження	Серцебиття, тахікардія, тремор, нервовість, Головний біль, нудота, кашель, діарея	Аерозоль або порошок: 1-2 інгаляції 2 рази/добу

Завдання 2. Пояснить взаємодії β_2 -адреноміметики з:

- 1) інгібіторами MAO;
- 2) теофіліном.

Завдання 3. Ознайомтесь з таблицею 2, призначте М-холіноблокатори для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;

2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

Таблиця 2. Застосування, побічні ефекти та дозування М-холіноміметиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Іпратропію бромід (Atrovent)	Бронхоспазм при ХОЗЛ, ринорея	Сухість гортані, нервовість, подразнення внаслідок дії аерозолу, запаморочення, головний біль, дістрес ШКТ, сухість в роті, загострення симптомів, нудота, серцебиття	Аерозоль: 2-12 інгаляцій (36-216 мкг) 4 рази/добу; розчин: 500 мкг 3 рази/добу, 4 рази/добу за допомогою небулайзера; назальний спрей: 2 дози у кожную ніздрю два рази на добу, 3 рази/добу 0.03% розчину, або 2 дози у кожную ніздрю 3-4 рази/добу 0.06% розчину
Тіотропію бромід (Spiriva)	Як іпратропію бромід	Як іпратропію бромід	Аерозоль: 2 інгаляції (36 мкг) два рази на добу

Завдання 4. Ознайомтесь з таблицею 3, призначте ксантини для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

Таблиця 3. Застосування, побічні ефекти та дозування ксантинів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Амінофілін (Euphyllinum)	Попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі; підтримуючої терапії ХОЗЛ	Нудота, блювота, діарея, головний біль, інсомнія, роздратованість, гіперглікемія, гіпотензія, аритмії серця, тахікардія, тахіпное, судоми	Індивідуальне дозування залежить від клінічного ефекту, моніторингу концентрації теофіліну в плазмі крові, який повинен буди в межах 10–20 мкг/мл
Теофілін	Як амінофілін	Як амінофілін	Довготривала терапія: 16 мг/кг/добу або 400 мг/добу у декількох дозах; моніторинг концентрації теофіліну в плазмі крові

Завдання 5. Пояснить взаємодії ксантинів з:

- 1) симпатоміметиками;
- 2) вугіллям активованим;
- 3) барбітуратами, фенітоїном, петльовими діуретиками, ізоніазидом, рифампіцином;
- 4) вакцинами, пероральними контрацептивами, глюкокортикоїдами, β -адреноблокаторами, циметидином, макролідами, тиреоїдними гормонами, алопуринолом.

Завдання 6. Ознайомтесь з таблицею 4, призначте кортикостероїди для:

- 1) попередження бронхоспазму при бронхіальній астмі;
- 2) підтримуючої терапії ХОЗЛ.

Таблиця 4. Застосування, побічні ефекти та дозування кортикостероїдів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Беклометазон (Becloforte, Beconase)	Інгаляційний шлях: бронхіальна астма, ХОЗЛ Інтраназальний шлях: алергічний риніт, профілактика розвитку назальних поліпів	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо- гіпофізарно- адреналової системи	Інгаляційно: 2-20 інгаляції (84–840 мкг) 3 рази/добу, 4 рази/добу. Інтраназально: 1 доза (42–84 мкг) в кожну ніздрю 2 рази на добу, 4 рази/добу
Будезонід	Алергічний риніт Бронхіальна астма	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо- гіпофізарно- адреналової системи	Дорослі: 200-800 мкг два рази на добу; діти 6 років і старше: 200-400 мкг два рази на добу; діти від 12 місяців до 8 років: 0.5-1 мкг/добу
Флунизолід (AeroBid)	Бронхіальна астма, алергічний риніт	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо- гіпофізарно- адреналової системи	2 інгаляції два рази на добу; максимальна доза 4 інгаляції два рази на добу Інтраназально: 2-4 دوزи в кожную ніздрю два рази на добу
Флутиказон (Flixonase, flixotide)	Бронхіальна астма	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції,	Аерозоль: 88—880 мкг два рази на добу; порошок: дорослі та підлітки:

		супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи	100—1000 мкг два рази на добу; діти 4—11 років: 500—600 мкг два рази на добу
Тріамцинолон (Azmacort)	Бронхіальна астма	Подразнення глотки, гортані, грибкові інфекції, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи	Дорослі: 2-4 інгаляції 3 рази/добу, 4 рази/добу; діти 6-12 років: 1-2 інгаляції 3-4 рази/добу

Завдання 7. Ознайомтесь з таблицею 5, призначте муколітики зниження в'язкості харкотиння у хворих на:

- 1) бронхіальну астму;
- 2) ХОЗЛ.

Таблиця 5. Застосування, побічні ефекти та дозування муколітиків.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Ацетилцистеїн	Зниження в'язкості харкотиння при захворювання бронхів і легень, трахеостома, ателектази	Стоматит, нудота, блювота, лихоманка, сонливість, бронхоспазм, подразнення трахеї та бронхів	10 мл 20% розчину або 2–20 мл 10% розчину кожні 2-6 годин
Амброксол (Lasolvan)	Зниження of в'язкості харкотиння при захворювання бронхів і легень, трахеостома, ателектази	Нудота, блювота, висип	30 мг 2-3 рази/добу перорально
Бромгексин	Як амброксол	Нудота, блювота,	8 мг 3-4 рази/добу перорально

Завдання 8. Ознайомтесь з таблицею 6, призначте нестероїдні протизапальні засоби при:

- 1) ревматоїдному артриті;
- 2) помірній болі;
- 3) первинній дисменореї;
- 4) лихоманці.

Таблиця 6. Застосування, побічні ефекти та дозування нестероїдних протизапальних засобів.

Ліки	Застосування	Побічні ефекти	Дозування
Саліцилити			
Ацетилсаліцилова кислота	З метою анальгетичної, антипіретичної, протизапальної дії	Нудота, блювота, дискомфорт в епігастрії, крототеча з ШКТ, анафілаксія	325—650 мг до 8 г/добу перорально і ректально
Холіну саліцилат (Faringin)	Як ацетилсаліцилова кислота	Як ацетилсаліцилова кислота	150 мг через кожні 3-4 години
Похідні параамінофенолу			
Ацетамінофен (paracetamol)	Анальгетичний, антипіретична	Уртикарний висип, гемолітична анемія, панцитопенія, жовтяниця, гепатотоксичність	325-1000 мг/добу перорально 3-6 разів а добу
Похідні ацетової кислоти			
Індометацин	Ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт	Нудота, закріп, виразка шлунку або ДПК, крототеча з ШКТ, гематологічні зміни	25–50 мг перорально два рази на добу—3 рази/добу, не більше 200 мг/добу
Кеторолак (Ketanov)	Біль; ревматоїдний артрит, остеоартрит	Диспепсія, нудота, Біль у ШКТ, біль at ін'єкція site, сонливість	30–60 мг через кожні 6 годин внутрим'язово; максимальна доза 40 мг/добу
Диклофенак	остеоартрит, ревматоїдний артрит, біль	Нудота, виразка шлунку або ДПК, кровотеча з ШКТ	25-50 мг перорально 2–3 рази/добу
Похідні пропріонової кислоти			
Ібупрофен	Біль, ревматоїдний артрит, біль при дисменореї	Нудота, запаморочення, сонливість, диспепсія, виразка шлунку або ДПК, крототеча з ШКТ, головний біль	Порушення суглобів: 1.2–3.2 г/добу перорально у декількох дозах; біль: 400 мг перорально 4-6 разів/добу; дисменорея:

			400 мг перорально кожні 4 години
Напроксен	Біль, ревматоїдний артрит, остеоартрит, дисменорея	Запаморочення, порушення зору, головний біль, нудота, блювота, формування виразки, Крототеча з ШКТ	250-500 мг 3-4 рази на добу
Кетопрофен (Ketonal, Fastum Gel)	Біль, ревматоїдний артрит, біль при дисменореї	Запаморочення, нудота, блювота, порушення зору, діарея, закріп, формування виразки, кровотеча з ШКТ	Артрит: 150– 300 мг/добу у декількох дозах; Первинна дисменорея: 25–50 мг 3-4 рази на добу
Похідні енолінової кислоти			
Піроксикам	Біль, ревматоїдний артрит, остеоартрит	Нудота, блювота, діарея, сонливість, виразкова хвороба, кровотеча з ШКТ	20 мг/добу перорально в 1-2 дозах
Мелоксикам (Movalis)	Остеоартрит	Нудота, диспепсія, біль у ШКТ, головний біль, інсомнія, висип	7.5–15 мг перорально 3-4 рази на день
Селективні інгібітори ЦОГ-2			
Валдекоксиб (Bextra)	Остеоартрит, ревматоїдний артрит	Головний біль, нудота, диспепсія, абдомінальний біль, анемія	Артрит: 10 мг/добу; первинна дисменорея: 20-40 мг на добу

Завдання 9. Поясніть взаємодію нестероїдних протизапальних засобів з:

- 1) антикоагулянтами;
- 2) препаратами літію;
- 3) циклоспорином;
- 4) діуретиками;
- 5) антигіпертензивними ліками;
- 6) ацетамінофеном.

Завдання 10. Ознайомтесь з таблицею 7, призначте глюкокортикоїди при:

- 1) недостатності наднирників;
- 2) алергічних реакціях;
- 3) колагенозах;

- 4) дерматологічних захворюваннях;
- 5) ревматичних захворюваннях;
- 6) шоці.

Таблиця 7. Застосування, побічні ефекти та дозування глюкокортикоїдів.

Ліки	Застосування	Дозування
Метилпреднізолон (Medrol)	Недостатність наднирників, алергічні реакції, колагенози, дерматологічні захворювання, ревматичні захворювання, шок	4–48 мг/добу перорально
Дексаметазон	Алергічні захворювання	4/8 мг/добу
Бетаметазон (Diprosan)	Як метилпреднізолон	До 9 мг/добу
Гідрокортизон	Як метилпреднізолон	20–240 мг перорально
Преднізолон	Як метилпреднізолон	5–60 мг/добу перорально
Тріамцинолон	Як метилпреднізолон	4–48 мг/добу перорально

Завдання 11. Ознайомтесь з таблицею 8 та поясніть побічні ефекти глюкокортикоїдів.

Таблиця 8. Активність глюкокортикоїдів у людини.

Фізіологічна активність	Характеристика фізіологічної активності
Протизапальна	Стабілізація лізосомальних мембран і попередження вивільнення протеолітичних ферментів при запальному процесі
Регуляція артеріального тиску	Посилювання вазоконстрикторного ефекту адреналіну
Метаболізм вуглеводів і протеїнів	Прискорення розщеплення протеїнів у м'язах, що підвищує рівень амінокислот у плазмі крові. Підвищення активності ферментів, необхідних для глюकोгенезу, веде до гіперглікемії, що може провокувати цукровий діабет і резистентність до інсуліну
Метаболізм ліпідів	Комплексний феномен, що обумовлює застосування ліпідів для утворення енергії (позитивний ефект) і їх акумуляції в організмі (негативний ефект)
Вплив на імунну відповідь	Зниження продукції лімфоцитів і еозинофілів в крові завдяки атрофії щитовидної залози, блокування вивільнення цитокінів, внаслідок чого знижується імунна відповідь Т і В лімфоцитів

Стрес	Зниження вивільнення глюкокортикоїдів є проєктивним механізмом при стресі. Вивільнення адреналіну або норадреналіну має синергічний ефект з кортикостероїдами
Порушення ЦНС	Вплив на ментальні здібності викликає ейфорію, занепокоєння, депресію, психоз, підвищує моторну активність у деяких індивідумів

Завдання 12. Ознайомтесь з таблицею 9 і поясніть взаємодію глюкокортикоїдів з іншими ліками.

Таблиця 9. Взаємодія глюкокортикоїдів з іншими ліками.

Препарат, що впливає на інші ліки	Препарат, який впливає на інші ліки	Характеристика взаємодії
Барбітурати	Кортикостероїди	Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту кортикостероїдів
Холестирамин	Гідрокортизон	Може спостерігатися зниження фармакологічного ефекту гідрокортизону
Оральні контрацептиви	Кортикостероїди	Може спостерігатися підвищення концентрації та зниження кліренсу кортикостероїдів
Естрогени	Кортикостероїди	Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів
Кетоконазол	Кортикостероїди	Може спостерігатися зниження кліренсу кортикостероїдів
Рифампіцин	Кортикостероїди	Може спостерігатися підвищення кліренсу кортикостероїдів, що спричиняє зниження терапевтичного ефекту
Кортикостероїди	Антихолінестеразні ліки	Можуть бути нівельовані антихолінестеразні ефекти при міастенії
Кортикостероїди	Оральні антикоагулянти	Кортикостероїди можуть знижувати активність антикоагулянтів
Кортикостероїди	Серцеві глікозиди	Підвищується вірогідність розвитку інтоксикації серцевими глікозидами внаслідок гіпокаліємії.
Кортикостероїди	Ізоніазид	Може знижуватися концентрація ізоніазиду в плазмі крові
Кортикостероїди	Саліцилити	Кортикостероїди знижують концентрацію саліцилатів в плазмі крові, що може знижувати їх ефективність

III. Навчальні задачі

- Завдання 1.** Хвора лікується з приводу важкого перебігу ХОЗЛ. В анамнезі - ревматизм з мітральним стенозом. Стан хворого різко погіршився. Об'єктивно: збуджена, задишка змішаного характеру, акроціаноз, кашель з виділенням значної кількості пінистого харкотиння рожевого кольору. ЧД – 28 за хвилину Над легеньми - маса різнокаліберних вологих хрипів. Тони серця різко ослаблені, миготлива аритмія. Р – 95 за хвилину, АТ - 130/80 мм рт.ст. Який препарат треба ввести хворому першочергово?
- Завдання 2.** У хворого 35 р., 14 днів тому з'явилася лихоманка із трясовицею, підвищення температури до 39 °С, кашель з харкотинням неприємного запаху. ЧД – 28 за хвилину, На рентгенограмі - порожнина до 3 см в діаметрі з горизонтальним рівнем. В крові: Лей. – $16,0 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ 45 мм/год. Ваш попередній діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 3.** Хлопчик, 7 років, хворіє третій день. Висока температура тіла, біль у горлі, яскрава гіперемія слизової зіву, на гіперемованій шкірі – крапчаста пурпурно-червона висипка, шкіра суха з нестійким білим дермографізмом. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 4.** Хворий 21 року 4-й день скаржиться на загальну слабкість, помірний біль в горлі, підвищення температури тіла до 39°C. Не лікувався. Об'єктивно: набряк та ціаноз слизової оболонки ротоглотки. На лівому мигдалику грубий фібринозний наліт, який виходить на піднебінну дужку та язичок. При спробі зняття його шпателем з'являються прожилки крові. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені, більше зліва. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз дифтерія ротоглотки. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 5.** Хвору, 40 років, непокоїть біль у суглобах пальців рук, колінних і променево-зап'ястковому суглобах, скутість до обіду, підвищення температури тіла. Нижче правого колінного суглоба визначається невеличкий еластичний вузлик. Аналіз крові: Ер. – $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$; Нб – 97 г/л; Лей.- $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Сечова кислота – 0,38 ммоль/л; сіалові кислоти – 0,26 Од. Реакція Ваалера-Роуза – титр 1:64. На рентгенограмі кисті – остеопороз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 6.** Хворий, 48 років, хворіє на стенокардію II ФК та ХОЗЛ. Госпіталізований у зв'язку з погіршенням ІХС. Які ліки є препаратами вибору? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.
- Завдання 7.** На курорті перед початком бальнеотерапії (сірководневі ванни) лікар оглянув хворого на подагру в фазі ремісії. Які препарати слід

додатково призначити для профілактики загострення в перші дні лікування? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 8. Хвора страждає на суглобову форму ревматоїдного артриту швидко прогресуючого перебігу. Рентгенологічно підтверджено наявність крайових узур. Лікування якими “базисними” препаратами є найдоцільнішим? Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. У стаціонар поступила хвора, 22 років, з вовчаковим кризом, високою лабораторно-клінічною активністю, температурою тіла 38,5°C. Яке лікування даної хворої? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. Хворий, 49 років, скаржиться на напади стенокардії, що виникають під час ходьби до 500 м. Багато років хворіє на ХОЗЛ. У легенях невелика кількість сухих розсіяних хрипів, ЧД – 18 за хвилину. Межі серця розширені вліво, тони приглушені, ЧСС дорівнює пульсу і становить 86 за хвилину, АТ – 160/100 мм рт.ст. Аналіз крові: Нb – 160 г/л, л. – $6,4 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ – 7 мм/год. На ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 11. Хворий, 57 років, з респіраторним дистресом доставлений в пульмонологічне відділення. Лікар йому призначив еуфілін внутрішньовенно. Які критерії ефективності та безпеки фармакотерапії необхідно враховувати при лікуванні цього пацієнта?

Завдання 12. Хворий на бронхіальну астму, 17 років, звернувся до стоматолога зі скаргами на виникнення білого нальоту на слизовій оболонці ротової порожнини. Хворий на протязі тривалого часу приймає сальметрол, будесонід, монтелукаст, амброксол. Що може бути причиною цього нальоту? Дайте рекомендації щодо подальшої тактики лікування.

Завдання 13. Хворий 76 років, знаходиться під наглядом у сімейного лікаря з діагнозом: ІХС. Стенокардія напруження, ІІІ ФК. Дифузний кардіосклероз, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІІ ФК. ХОЗЛ ІІІ ст., тяжкий перебіг, загострення, емфізема, пневмосклероз, ЛН ІІ ст. В останні 2 тижня відмічає погіршення задухи, кашель, у зв'язку з чим самостійно підвищив дози сальбутамолу, будесоніду, почав приймати мукалтин, тетрациклін. В останні дні з'явилися набряки гомілок, серцебиття. Надайте рекомендації щодо лікування цього пацієнта.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. Найбільш важливою метою в досягненні оптимального лікування бронхіальною астмою є наступне:

- A. Впевнитись що концентрація адреноміметиків підтримується на терапевтичному рівні на протязі доби
- B. Забезпечення швидкого зняття бронхоспазму
- C. Застосування інгаляторів за потребою не частіше за 3 разів за тиждень
- D. Пригнічення запалення у дихальних шляхах
- E. Застосування тільки ліків в інгаляційних формах запобігаючи оральне застосування

Тест 2. Який з наступних агоністів адренергічних рецепторів не виявляє бронходилатуючої активності і не застосовується для лікування хворих на бронхіальну астму?

- A. Адреналін
- B. Норадреналін
- C. Сальбутамол
- D. Сальметерол
- E. Тербуталін

Тест 3. Пацієнт з бронхіальною астмою приймає препарат з групи метилксантинів перорально. Що з наступного характеризує цей клас ліків:

- A. Виводяться переважно нирками у не зміненому вигляді
- B. Застосовуються для профілактики приступів задухи при бронхіальній астми
- C. Мають великий терапевтичний діапазон
- D. Мають високу протизапальну активність
- E. Являються частою причиною запаморочення

Тест 4. Хворий на бронхіальну астму скаржиться на помірні приступи бронхоспаму один раз на тиждень. Він приймає інгаляційно сальбутамол при приступах задухи і для профілактики приступів інгаляційно бекламетазон. Якщо лікар бажає призначити сальметерол він повинен зробити наступне:

- A. Відмінити кортикостероїд
- B. Відмінити сальбутамол
- C. Відмінити сальбутамол і кортикостероїд
- D. Залишити призначенні ліки для додаткового профілактичного ефекту
- E. Застосовувати сальметерол при гострих симптомах захворювання

Тест 5. Хворий прийняв летальну дозу теофіліну. Що з наступного є найбільш вірогідною причиною смерті:

- A. Апноє внаслідок парадоксального бронхоспазму
- B. Брадикардія та блокада серця
- C. Гепатотоксичність та недостатність функції печінки
- D. Гіпоксія в наслідок неможливості дихати при судомах
- E. Реакція гіперчутливості

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	D	B	B	D	D

Тести кінцевого рівня знань

Тест 1. Пацієнт, 16 років, з ознаками діспное був доставлений до відділення інтенсивної терапії. Йому діагностували бронхіальну астму та провели невідкладне лікування. На наступний день під час візиту до сімейного лікаря йому призначено вживання сальбутамолу за потребою. Через декілька тижнів пацієнт скаржиться на необхідність застосування інгалятора до декілька разів на добу кожен день. При об'єктивному дослідженні лікар виявив погіршення стану хворого. Яке початкове лікування цього хворого було би більш раціональним для контролю бронхіальної астми:

- A. Замінити сальбутамол на сальметерол
- B. Підвищити дозу сальбутамолу під час кожного приступу задухи
- C. Призначення інгаляційного кортикостероїду та сальбутамолу
- D. Призначення кромоглікату натрію та сальбутамолу
- E. Призначення преднізолону перорально та сальбутамолу

Тест 2. У пацієнтки 16 років з бронхіальною астмою розвився тремор скелетних м'язів, який індукований лікарським засобом. Який з наступних ліків є найбільш вірогідною причиною цього стану:

- A. Бекламетазон
- B. Зафір-лукаст
- C. Іпратропію бромід
- D. Кромоглікат натрію
- E. Сальбутамол

Тест 3. Пацієнт 23 років з бронхіальною астмою скаржиться на приступи задухи після прийому навіть не великої дози аспірину. Найбільш вірогідним поясненням є те що аспірин:

- A. Блокує синтез ендогенних простагландинів, які мають бронходилатуючу активність

- В. Індукує гіперчутливість мускарінових рецепторів в гладеньких м'язах бронхів
- С. Індукує гіперчутливість H1 рецепторів в гладеньких м'язах бронхів
- Д. Індукують формування антитіл до саліцелатів в тучних клітинах бронхів
- Е. Попереджують або зменшують зв'язування адреналіну з β_2 -адренорецепторами

Тест 4. Пацієнт похилого віку хворіє на ХОЗЛ та отримує декілька ліків, одним з яких є іпратропію бромід. Що з наступного є головним ефектом для досягнення терапевтичної дії цього препарату:

- А. Блокада ендогенних бронхо-констрикторних медіаторів
- В. Уповільнення виділення адреналіну з наднирників
- С. Пригнічення фосфодієстерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ
- Д. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах
- Е. Супресія запалення

Тест 5. Хворий, 26 років, на бронхіальну астму отримує бронхолукаст. Що є основним механізмом його дії:

- А. Виведення адреналіну з наднирників
- В. Підвищення чутливості адренергічних рецепторів до катехоламінів
- С. Пригнічення фосфодієстерази, в наслідок чого зменшується руйнування цАМФ
- Д. Попередження реакції антиген-антитіло в тучних клітинах
- Е. Пригнічення запалення

Тест 6. Хлопчик з ознаками респіраторного дістресу в наслідок тяжкої атаки бронхіальної астми доставлений в відділення інтенсивної терапії. Одним з ліків, що були призначенні хворому, був ацетилцистеїн. Для чого був призначений цей лікарський засіб?

- А. Для блокування рецепторів лейкотрієнів
- В. Для пригнічення метаболічної дезактивації адреналіну або β_2 -агоністів
- С. Пригнічення синтезу лейкотриєнів
- Д. Для швидкого пригнічення запалення в бронхах
- Е. Для підвищення секреції в бронхах, що приводить до покращення виділення харкотиння

Тест 7. Пацієнт на бронхіальну астму почав приймати фуросемід, що був призначений з причин не пов'язаних з бронхіальною астмою. Пацієнт через декілька тижнів діуретичної терапії почав скаржитися на погіршення

задухи. Тести визначення функції легень підтвердили погіршення його стану. Який механізм є найбільш вірогідним у погіршені клінічної картини у пацієнта після призначення фуросеміду?

- А. Блокування ендогенних бронходилатуючих ефектів циркулюючого адреналіну
- В. Посилення бронхоконстрикції в наслідок виведення ацетилхоліну
- С. Механізм бронхоконстрикції без посередників
- Д. Підвищення в'язкості слизу бронхів
- Е. Підвищення кліренсу медіаторів запалення, внаслідок чого знижується їх концентрація в плазмі крові

Тест 8. У хворого, який перебував у пульмонологічному відділенні з приводу лікування бронхіальної астми розвився тривалий приступ експіраторної задухи. Після багаторазових інгаляцій астмапенту з'явилося часте поверхнєве дихання. Хворий втратив свідомість. Яку невідкладну допомогу потрібно провести?

- А. Ввести в/в 60-90 мг преднізолону на фізіологічному розчині
- В. Провести ендотрахеальну інтубацію та ШВЛ
- С. Почати інфузійну терапію натрію гідрокарбонатом
- Д. Ввести в/в еуфілін
- Е. Дати фторотановий наркоз

Тест 9. У чоловіка 35 років впродовж 12 років при контакті з квітковим пилом розвивалися ядухи. При поступленні: дихання із свистячими хрипами на вдиху та видиху за участю додаткових м'язів, АТ 130/85 мм рт.ст., пульс 110 уд./хв., частота дихання 30 за 1 хв., аускультативно з обох боків - "німа легень". Введення яких медикаментозних препаратів доцільно в даній ситуації?

- А. Глюкокортикостероїди
- В. Антибіотики
- С. Бета-адреноблокатори
- Д. Бета-адреноміметики
- Е. Антигістамінні

Тест 10. У хворої, яка тривалий час хворіє на БА, розвинувся приступ ядухи, який триває добу. Введення еуфіліну в/в полегшення не принесло, після інгаляції сальбутамолу стан погіршився. Об'єктивно: набухання шийних вен, дифузний ціаноз. ЧСС – 100 за хвилину, АТ 130/90 мм рт.ст., тони серця ослаблені, акцент II тону над а. pulmonalis. Який препарат необхідно призначити у першу чергу?

- А. Дексометазон
- В. Інтал

- С. Атровент
- D. Серевент
- Е. 4% р-н гідрокарбонату натрію

Тест 11. Хворий В., 72 років, хворіє на ХОЗЛ. Об'єктивно: ядуха, ЧД-30/хв., ортопное, акроціаноз, дихання клопочуще, чути на відстані, під час кашлю виділяється пінисте харкотиння рожевого кольору у великій кількості, Р - 90/хв., слабкого наповнення, АТ-80/50 мм. рт. Над легеньми - маса різнокаліберних вологих хрипів. Який препарат в першу чергу треба ввести хворому?

- A. Преднізолон
- B. Нітропрусид натрію
- C. Дроперідол
- D. Морфін
- E. Пентамін

Тест 12. Хвора лікується з приводу важкого перебігу ХОБ. В анамнезі - ревматизм з мітральним стенозом. Стан хворого різко погіршився. Об'єктивно: збуджена, задишка змішаного характеру, акроціаноз, кашель з виділенням значної кількості пінистого харкотиння рожевого кольору. ЧД – 28/хв., Над легеньми - маса різнокаліберних вологих хрипів. Тони серця різко ослаблені, миготлива аритмія. Р - 95/хв., АТ-130/80 мм.рт.ст. Який препарат треба ввести хворому першочергово?

- A. Адреналін
- B. Гідралазин
- C. Еуфілін
- D. Нітрогліцерин
- E. Строфантин

Тест 13. Хвора 38 р. доставлена у клініку у важкому стані. Об'єктивно: виражена задишка, дихання поверхневе, хвора „хапає ротом” повітря, шийні вени набухлі, дифузний ціаноз. Над більшою частиною легень дихальні шуми не вислуховуються. Р-138/хв., АТ-85/60 мм рт.ст. Тони серця аритмічні, ослаблені, ритм галопа. Газовий склад крові : РаО₂ – 54 мм.рт.ст., РаСО₂ – 51 мм рт.ст., рН-7,2. Невідкладна допомога?

- A. Гангліоблокатори
- B. Глюкокортикоїди
- C. Нітрати
- D. Серцеві глікозиди
- E. Сечогінні

Тест 14. Які з перерахованих препаратів відносяться до піразолоновим похідних?

- А. Кордарон
- В. Ацетілсаліцилова кислота
- С. Бутадіон
- Д. Суліндак
- Е. Бісептол

Тест 15. Яке ускладнення зустрічається при лікуванні препаратами ацетілсаліцилової кислоти?

- А. Гіпоглікемія
- В. Закрепи
- С. Тромбоцитоз
- Д. Поліфагія
- Е. Розвиток бронхоспазма

Тест 16. Яке ускладнення зустрічається при глюкокортикоїдній терапії?

- А. Гіперглікемія
- В. Тромбоцитопенія
- С. Посивіння волосся
- Д. Виразка шлунковокишкового тракту
- Е. Гіпотензія

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5	6	7	8
Відповідь	Е	Е	А	А	Е	Е	Д	А

№ тесту	9	10	11	12	13	14	15	16
Відповідь	А	А	А	Д	В	С	Е	А

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна

1. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О. М. Біловола. – Вінниця: Нова книга, 2021. – 544 с.
2. Клінічна фармакологія : навч.-метод. посіб. для студентів вищ. мед. навч. закладів / О. В. Крайдашенко, О. О. Кремзер, О. М. Главацький. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 276 с.
3. Побічна дія ліків – Side Effects of Medications: навчальний посібник у 2 т. / за заг. ред. В. М. Бобирьова, М. М. Потяженка. – Вінниця: Нова Книга, 2020. (I том – 352 с.); 2021 (II том).
4. Сем'янків А. Медицина доказова і не дуже. – Київ : Віхола, 2021. – 272 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін / за ред. Ю. М. Мостового.- 28-е вид., Київ: Центр ДЗК, 2021.- 800 с.
6. Фармакологія: підруч. для студентів мед. та стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн [та ін.]. - Вінниця: Нова кн., 2020. - 471 с.
7. Rx-index® - довідник еквівалентності лікарських засобів: спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. – 3-є вид., допов.та перероб. - Київ: Фармацевт Практик, 2019.- 832 с.

Додаткова

1. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи: навчально-методичний посібник / Е.Г.Колот, Н.М. Дев'яткіна, Т.О.Дев'яткіна. – Полтава, 2020. – 155 с.
2. Крайдашенко О.В., Кремзер О.О. Клінічна фармакологія: навчальний посібник для практичних занять студентів 1 курсу медичних факультетів для підготовки магістрів галузі знань спеціальності «224 Технологія медичної діагностики і лікування». – Запоріжжя, 2021. – 212 с.

3. Принципи складання та порядок подання інформації про побічні реакції лікарських засобів : навчально-методичний посібник для практичних занять студентів ВМНЗ, лікарів, фармацевтів, інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації / О. В. Крайдашенко, Ю.А., Косогор, Л.М. Каптур, О.О. Свинтозельський – Запоріжжя, 2023. – 92 с.

4. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Михайлик О.А. Клінічна фармація в пульмонології: навч.-метод. посіб. до практ. занять для підготовки фармацевта клінічного на курсах підвищення кваліфікації (вторинна спеціалізація). – Запоріжжя, 2024. – 128 с.