

О.В. ДАВИДОВИЧ  
Н.Я. ДАВИДОВИЧ

# КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАКОТЕРАПІЯ В КАРДІОЛОГІЇ

Тернопіль "Укрмедкнига" 2005

**О.В. Давидович,  
Н.Я. Давидович**

# **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАКОТЕРАПІЯ В КАРДІОЛОГІЇ**

**(класифікації, препарати, схеми лікування)**

*Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як навчальний посібник для студентів і лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації (протокол № 1 від 09.04.2003 р.)*

Тернопіль  
“Укрмедкнига”  
2005

ББК 52.81я73

Д 13

УДК 615.03+616.12-085.03(075.8)

#### Рецензенти:

**І.С. Чекман**, академік НАН і АМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;

**С.І. Сміян**, доктор медичних наук, професор;

**В.О. Куць**, доцент кафедри кардіології і функціональної діагностики Київської державної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

*Давидович О.В., Давидович Н.Я.*

Д 13 **Клінічна фармакологія і фармакотерапія в кардіології** (класифікації, препарати, схеми лікування). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 318 с. ISBN 966-673-058-8

*У книзі викладено сучасні дані про найновіші препарати, які використовують при лікуванні атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби, гострих коронарних синдромів. Детально описано медикаменти, які застосовують для лікування аритмій. Уперше подано як INN (International Nonproprietary Names – міжнародні непатентовані назви), так і торгові назви препаратів, їх фармацевтичні фірми-виробники та форми випуску.*

*Висвітлення питань клінічної фармакології ґрунтується на короткому викладі основних положень патологічної фізіології, біохімії, кардіології, сучасних класифікацій серцево-судинних захворювань.*

*У кожному розділі подано основні відомості про механізми дії препаратів, їх фармакологічні особливості, фармакокінетику, взаємодію з ліками інших груп.*

*Для кардіологів та терапевтів.*

ББК 52.81я73

УДК 615.03+616.12-085.03(075.8)

ISBN 966-673-058-8

© О.В. Давидович, Н.Я. Давидович, 2005

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	11
ОЗНАЙОМЛЕННЯ ІЗ СИСТЕМОЮ INN ВООЗ .....	12

### 1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ .....

1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ .....	13
--	----

Стенокардія .....	13
-------------------	----

Клінічна класифікація ішемічної хвороби серця .....	14
---	----

Методи діагностики (за М. Фрідом та С. Грайне, 1996) .....	15
--	----

Медикаментозні проби при ішемічній хворобі серця .....	17
--	----

НІТРАТИ ТА СИДНОНІМІНИ .....	18
------------------------------	----

Класифікація препаратів групи нітрогліцерину .....	19
--	----

Фармакологічні властивості нітратів .....	20
---	----

Фармакокінетичні особливості нітратів .....	20
---	----

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами .....	20
--	----

Показання до призначення нітратів .....	21
---	----

Протипоказання .....	21
----------------------	----

Побічні ефекти .....	21
----------------------	----

Механізм розвитку толерантності до нітратів та методи її попередження .....	21
---	----

Нітрогліцерин .....	22
---------------------	----

Форми нітрогліцерину для внутрішньовенного введення .....	24
---	----

Препарати нітрогліцерину тривалої дії для приймання всередину .....	24
---	----

Защічні (букальні) форми нітрогліцерину .....	26
---	----

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) .....	26
---	----

Критерії ефективності нітратів .....	29
--------------------------------------	----

ПОХІДНІ СИДНОНІМІНІВ (підгрупа молсидоміну) .....	29
---	----

Диференційоване лікування нітратами та сиднонімінами стабільної стенокардії напруги .....	31
---	----

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ .....	31
---	----

Фізіологічне значення $\beta$ -адренорецепторів та клінічні ефекти при їх блокаді .....	31
---	----

Механізм дії $\beta$ -адреноблокаторів .....	31
--	----

Класифікація $\beta$ -адреноблокаторів .....	32
--	----

Класифікація $\beta$ -адреноблокаторів залежно від тривалості дії .....	32
---	----

Фармакологічні особливості $\beta$ -адреноблокаторів .....	33
--	----

Фармакокінетичні особливості $\beta$ -адреноблокаторів .....	33
--	----

Взаємодія $\beta$ -адреноблокаторів з іншими препаратами .....	33
--	----

Ефекти, обумовлені взаємодією $\beta$ -адреноблокаторів з іншими лікарськими середниками (О.М. О कोरोков, 1997) .....	34
---	----

Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів у кардіології .....	35
--	----

Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при інших захворюваннях .....	35
--	----

Побічні ефекти .....	35
----------------------	----

Передозування $\beta$ -адреноблокаторів .....	35
---	----

Протипоказання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів .....	36
---	----

Практичні поради при призначенні $\beta$ -адреноблокаторів хворим на стабільну стенокардію напруги .....	43
--	----

Синдром “відміни” при лікуванні $\beta$ -адреноблокаторами .....	44
<b>КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ</b> .....	45
Фізіологічне значення іонів кальцію .....	45
Механізм дії антагоністів $\text{Ca}^{2+}$ -каналів .....	45
Класифікація антагоністів $\text{Ca}^{2+}$ -каналів .....	47
Фармакологічні властивості антагоністів кальцію .....	47
Порівняльна характеристика основних серцево-судинних ефектів антагоністів кальцію першого покоління .....	48
Фармакологічні особливості антагоністів кальцію .....	49
Фармакокінетичні особливості антагоністів кальцію .....	49
Взаємодія з іншими лікарськими препаратами .....	50
Абсолютні протипоказання до призначення антагоністів кальцію .....	51
Відносні протипоказання до призначення антагоністів кальцію .....	51
Побічні ефекти антагоністів кальцію .....	51
Пролонговані форми антагоністів кальцію .....	52
<b>ПОХІДНІ ФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ (підгрупа верапамілу)</b> .....	52
<b>ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ (підгрупа дилтіазему)</b> .....	56
<b>ПОХІДНІ ДИГІДРОПІРИДИНІВ (підгрупа ніфедипіну)</b> .....	60
Період напіввиведення і тривалість дії похідних дигідропіридину .....	61
Дози медикаментів групи антагоністів кальцевих каналів для лікування стабільної стенокардії напруги .....	63
Синдром “відміни” при використанні антагоністів кальцевих каналів .....	63
Лікування синдрому – X .....	63
<b>АКТИВАТОРИ КАЛЬЦІВІХ КАНАЛІВ</b> .....	63
<b>2. ГОСТРІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ</b> .....	65
<b>НЕСТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ</b> .....	66
Завдання лікувальної програми при нестабільній стенокардії .....	66
Зменшення ішемії міокарда .....	66
Препарати групи нітрогліцерину .....	66
$\beta$ -адреноблокатори .....	67
Антагоністи кальцію .....	68
Зняття больового синдрому .....	69
Препарати та методики антитромботичної терапії при НС .....	69
Недоліки нефракціонованого гепарину, що мають важливе значення при клінічному застосуванні .....	75
Низькомолекулярні гепарини (НМГ) .....	75
Переваги НМГ перед НФГ .....	77
Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів .....	78
Порівняльна характеристика НФГ та НМГ .....	78
Схема лікування нестабільної стенокардії .....	79
<b>ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА</b> .....	80
Основні принципи медикаментозного лікування гострого інфаркту міокарда .....	80
I. Знеболювання .....	81
II. Антиангінальна терапія .....	82
<i>Нитрати</i> .....	82

<i>β-адреноблокатори</i> .....	83
Показання до призначення β-адреноблокаторів при ГІМ .....	83
Протипоказання .....	83
Схема призначення β-блокаторів при ГІМ .....	84
<i>Антагоністи кальцієвих каналів у лікуванні ГІМ</i> .....	84
III. Деагрегантна терапія .....	85
НМГ при ГІМ .....	86
IV. Поляризуюча (глюкозо-інсулінова) суміш та магній .....	86
V. Тромболісис при інфаркті міокарда .....	87
Патофізіологічні основи тромболітичної терапії .....	87
Показання до проведення тромболітичної терапії .....	89
Протипоказання .....	90
Ускладнення тромболітичної терапії .....	90
Лікування при кровотечах .....	90
Класифікація тромболітичних засобів .....	91
Препарати першої генерації .....	91
Препарати другої генерації .....	93
Препарати третьої генерації .....	94
Схеми тромболітичної терапії при гострому інфаркті міокарда .....	95
ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА .....	96
Класифікація СН при ГІМ за Т. Killip .....	96
Інгібітори АПФ .....	98
Механізми кардіопротекторної та антиангінальної дій інгібіторів АПФ .....	99
Показання до призначення інгібіторів АПФ при ГІМ .....	99
Протипоказання .....	99
Тактика призначення інгібіторів АПФ при лікуванні ІМ .....	99
Диференційоване лікування ІМ залежно від виду гемодинаміки .....	100
ЛІКУВАННЯ КАРДІОГЕННОГО ШОКУ .....	100
ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ (ТЕЛА) .....	100
<b>3. ПРИНЦИПИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ</b> ..	103
Нормальні показники ліпідограми .....	103
Класифікація гіперліпопротеїдемій (ВООЗ, 1970) .....	104
Класифікація гіполіпідемічних засобів .....	104
I. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПЕРЕШКОДЖАЮТЬ УТВОРЕННЮ АТЕРОГЕННИХ ЛІПОПРОТЕЇДІВ .....	105
Статини .....	105
Похідні фібрової кислоти .....	109
Нікотинова кислота .....	111
Пробукол .....	113
Бензафлавін .....	114
II. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ГАЛЬМУЮТЬ ВСМОКТУВАННЯ ХОЛЕСТЕРИНУ В КИШЕЧНИКУ .....	115
Аніонообмінні смоли або секвестрати жовчних кислот .....	115
Рекомендована терапія залежно від типу ГЛП .....	116
Показання, схеми призначення, характеристика основних класів гіполіпідемічних препаратів .....	117

III. ФІЗІОЛОГІЧНІ КОРЕКТОРИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ЩО МІСТЯТЬ ФОСФОЛІПІДИ ТА НЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ПІДВИЩЕННЮ ВМІСТУ ЛПВЩ .....	121
<b>4. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ .....</b>	<b>122</b>
Класифікація порушень ритму та провідності серця (робоча група: д-р мед. наук О.С. Сичов, доц. Є.О. Білинський, чл.-кор. НАН та АМН України, проф. В.А. Бобров, проф. В.І. Денисюк, д-р мед. наук А.С. Стичинський, проф. В.К. Ташук) .....	122
Методи діагностики .....	125
Молекулярні та клітинні механізми дії антиаритмічних препаратів .....	125
Клітинні механізми виникнення аритмій серця (Н. Стівен Сінг, 1995) .....	129
Класифікація антиаритмічних препаратів (E.M. Vangham Williams, V.V. Singh, 1972, D.C. Harrison, 1979) .....	129
Класифікація антиаритмічних препаратів залежно від їх впливу на вразливі параметри аритмії (M.P. Rosen, 1996) .....	130
<b>I. КЛАС. БЛОКАТОРИ ШВИДКИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ КЛІТИННОЇ МЕМБРАНИ .....</b>	<b>132</b>
I A підклас. Препарати, що подовжують потенціал дії .....	132
I B підклас. Препарати, що вкорочують потенціал дії .....	139
I C підклас. Препарати, що не впливають на тривалість потенціалу дії .....	144
<b>II КЛАС. β-АДРЕНОБЛОКАТОРИ .....</b>	<b>150</b>
<b>III КЛАС. БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (ЗБІЛЬШУЮТЬ ТРИВАЛІСТЬ ПОТЕНЦІАЛУ ДІЇ, ПОДОВЖУЮТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦІЮ) .....</b>	<b>153</b>
<b>IV КЛАС. АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ .....</b>	<b>157</b>
Інші медикаментозні засоби, які використовують для лікування аритмій ...	159
Поєднане застосування антиаритмічних препаратів .....	165
<b>ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНИХ АРИТМІЙ .....</b>	<b>166</b>
Діагностичні критерії функціональних шлуночкових екстрасистол .....	169
Діагностичні критерії органічних шлуночкових екстрасистол .....	169
<b>СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНІ ПАРОКСИЗМАЛЬНІ ТАХІКАРДІЇ .....</b>	<b>171</b>
Медикаментозне лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “вузькими” комплексами QRS .....	171
Попередження нападів пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії ...	172
Лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “широкими” комплексами QRS .....	173
Лікування мерехтіння та тріпотіння передсердь .....	173
Шлуночкові тахікардії .....	174
Лікування пароксизмальних шлуночкових тахікардій .....	175
Лікування кальціезалежної шлуночкової пароксизмальної тахікардії .....	175
Лікування пароксизмальних порушень ритму серця при синдромах пreekзитації .....	176
Протирецидивна, підтримуюча терапія при синдромах пreekзитації .....	176
Лікування порушень функції провідності .....	176
Антиаритмічні препарати і схеми лікування в таблицях .....	178

<b>5. ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ</b> .....	190
Класифікація серцевої недостатності .....	190
Клінічні стадії серцевої недостатності (за Н.Д. Стражеском і В.Х. Василенком) .....	191
Функціональні класи хворих із серцевою недостатністю за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця .....	191
Об'єктивні (інструментальні) критерії функціональних класів хворих з хронічною серцевою недостатністю .....	191
Механізми розвитку серцевої недостатності .....	192
Клінічні, фізичні та інструментальні критерії діагностики систолічної серцевої недостатності (Г. Дзяк та співавт., 2001) .....	193
Критерії розмежування систолічної та діастолічної дисфункцій лівого шлуночка (Л.Г. Воронков, 2001) .....	194
Основні групи препаратів при лікуванні різних видів серцевої недостатності (Є.П. Свіщенко, 2001) .....	195
Медикаментозна терапія хворих із хронічною серцевою недостатністю з систолічною дисфункцією лівого шлуночка .....	195
Передозування та ускладнення діуретичної терапії .....	203
<b>ІНГІБІТОРИ АПФ У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ</b> .....	204
Класифікація інгібіторів АПФ .....	206
Фармакологічні особливості інгібіторів АПФ .....	206
Показання до призначення інгібіторів АПФ при СН .....	207
Противопоказання .....	207
Побічні ефекти .....	207
Взаємодія з препаратами інших груп .....	208
Схема лікування інгібіторами АПФ за рекомендацією Українського наукового товариства кардіологів (2001) .....	211
<b>БЛОКАТОРИ <math>\beta</math>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ</b> .....	211
Доцільність призначення $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні СН .....	212
Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при ХСН .....	212
Передумова до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при ХСН .....	212
Противопоказання .....	212
Схема призначення $\beta$ -блокаторів при лікуванні ХСН .....	212
Орієнтовна схема титрування доз $\beta$ -адреноблокаторів при ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (рекомендована Українським науковим товариством кардіологів, 2001) .....	213
<b>СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХСН</b> .....	213
Класифікація серцевих глікозидів .....	214
Механізм дії серцевих глікозидів .....	214
Інтоксикація серцевими глікозидами .....	215
Зміни на ЕКГ при передозуванні серцевих глікозидів .....	216
Взаємодія серцевих глікозидів з препаратами інших груп .....	216
<b>ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСН</b> .....	216
Лікування хворих з ХСН та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка .....	221



Препарати, які покращують метаболізм в міокарді .....	222
<b>6. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	228
Класифікація рівнів артеріальної гіпертензії (ВООЗ/МТГ, 1999) .....	228
Класифікація стадій есенціальної гіпертензії (витяг з доповіді комітету експертів ВООЗ та Міжнародного товариства з гіпертензії 1993 і 1996 рр.) .....	228
Класифікація артеріальної гіпертензії за етіологічною ознакою (В.З. Нетяженко, 1997) .....	229
Основні патогенетичні механізми артеріальної гіпертензії (Є.П. Свіщенко, 2001) .....	231
Класифікація гіпотензивних засобів .....	232
Діуретики в лікуванні артеріальної гіпертензії .....	234
<i>Механізм антигіпертензивної дії діуретиків</i> .....	234
<i>Класифікація діуретиків</i> .....	234
<i>Особливості клінічної фармакології тіазидових діуретиків як гіпотензивних засобів</i> .....	235
<i>Показання до призначення діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії</i> .....	236
<i>Клінічна фармакологія петльових діуретиків як гіпотензивних засобів</i> .....	238
<i>Особливості клінічної фармакології калієзберігаючих діуретиків як гіпотензивних засобів</i> .....	239
Використання $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні артеріальної гіпертензії ...	242
Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії .....	242
Особливості фармакологічного впливу $\beta$ -адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії .....	242
$\beta$ -адреноблокатори без вазодилатуючих властивостей .....	243
<i>Неселективні</i> .....	243
<i><math>\beta_1</math>-селективні</i> .....	245
$\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями .....	247
<i>Неселективні</i> .....	247
<i><math>\beta_1</math>-селективні</i> .....	248
Блокатори $\alpha$ - та $\beta$ -адренорецепторів з вазодилатуючими властивостями ...	249
Поєднане призначення $\beta$ -адреноблокаторів з діуретиками при лікуванні артеріальної гіпертензії .....	250
Найпоширеніші комбінації $\beta$ -адреноблокаторів та діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії .....	250
<b>АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	251
Механізм антигіпертензивної дії антагоністів кальцію .....	252
Клініко-фармакологічні особливості антагоністів кальцію при артеріальній гіпертензії .....	252
Похідні дигідропіридинів у лікуванні артеріальної гіпертензії .....	253
Комбіноване застосування антагоністів кальцію з іншими антигіпертензивними препаратами .....	260
<b>ІНГІБІТОРИ АПФ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	261
Показання до призначення .....	262

Показання до призначення комбінованих препаратів (інгібітор АПФ+діуретик) .....	264
Противпоказання .....	264
Взаємодія з препаратами інших груп .....	264
Передозування .....	264
Порівняльна характеристика інгібіторів АПФ .....	272
Основні клініко-фармакологічні показники інгібіторів АПФ, які використовують при лікуванні артеріальної гіпертензії .....	273
Динаміка зміни артеріального тиску на фоні курсового застосування різних груп інгібіторів АПФ у хворих з артеріальною гіпертензією .....	274
Схема дозування інгібіторів АПФ при лікуванні артеріальної гіпертензії ...	275
Доцільність поєданого призначення інгібіторів АПФ з іншими антигіпертензивними засобами .....	275
Блокатори АТ <sub>1</sub> -ангіотензинових рецепторів як гіпотензивні засоби .....	276
Клінічні ефекти ангіотензину II, які виникають при блокаді АТ <sub>1</sub> -рецепторів ...	276
Класифікація блокаторів АТ <sub>1</sub> -ангіотензинових рецепторів .....	277
Клініко-фармакологічні показники блокаторів АТ <sub>1</sub> -ангіотензинових рецепторів .....	280
<b>α-АДРЕНОБЛОКАТОРИ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	280
Фізіологічне значення α-адреноблокаторів .....	280
Класифікація α-адреноблокаторів .....	281
<i>Неселективні α-адреноблокатори</i> .....	282
<i>Селективні α<sub>1</sub>-адреноблокатори</i> .....	282
Антигіпертензивні засоби з центральним механізмом дії .....	284
Агоністи α <sub>2</sub> -адренорецепторів .....	284
Агоністи I <sub>1</sub> -імідазолінових рецепторів .....	288
Симпатолітики з центральною та периферичною діями .....	289
Гуанетидинові симпатолітики .....	292
Гангліоблокатори .....	293
Вазодилататори .....	294
Класифікація вазодилататорів .....	294
<i>Артеріальні вазодилататори</i> .....	294
<i>Змішані (артеріоло-венозні) вазодилататори</i> .....	296
Нові антигіпертензивні засоби .....	298
<i>Блокатори рецепторів ендотеліну</i> .....	298
<i>Блокатори та активатори серотонінових рецепторів</i> .....	298
<i>Інгібітори нейтральної ендопептидази</i> .....	299
<i>Антагоністи допамінових рецепторів</i> .....	299
<i>Інгібітори реніну</i> .....	299
<b>ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ</b> .....	299
Класифікація гіпертензивних кризів .....	300
Методика призначення гіпотензивних препаратів для лікування ускладнених гіпертензивних кризів .....	301
Схеми призначення гіпотензивних засобів для лікування неускладнених гіпертензивних кризів .....	304
Сучасні принципи лікування хворих з артеріальною гіпертензією .....	306
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	311

## ОЗНАЙОМЛЕННЯ ІЗ СИСТЕМОЮ INN ВООЗ

З метою ідентифікації ліків, які продаються аптеками під різними торговими марками, ВООЗ розробила систему INN (International Nonproprietary Names – міжнародні непатентовані назви). Непатентовані загальноприйняті назви призначені для визначення складників медикаментозного препарату, вони не є власністю фармацевтичних фірм або компаній (на противагу торговим назвам) і можуть використовуватись виробниками. Загальним правилом при виборі назви INN нової лікарської речовини є коротка назва, яка повинна мати спільний корінь слова, що вказує на групову належність препарату. Наприклад, для гіполіпідемічних препаратів групи статинів коренем є словосполучення “statin” – simvastatin, fluvastatin, atorvastatin тощо.

Основне джерело інформації INN – Зведений перелік INN для фармацевтичних субстанцій, в якому перераховано 6570 INN для лікарських речовин.

# 1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

## Стенокардія

Термін "*angina pectoris*" (стенокардія) запроваджений з 1772 року Геберденом для характеристики синдрому "відчуття стискання та тривоги" у грудній клітці. Стенокардія з'являється, коли існує дисбаланс між міокардіальною перфузією та потребою міокарда. Патанатомічною причиною виникнення цього захворювання найчастіше є атероматичне звуження коронарних артерій або їх спазм. Причиною стенокардії можуть бути тахікардія та аритмії, які з'являються внаслідок гормональних зрушень: зменшення часу діастолічного наповнення спричиняє вазоконстрикцію. Хронічні або рецидивні епізоди ішемії можуть призводити до адаптованих процесів міокардіального метаболізму, результатом яких є "гібернований" міокард, визначений як хронічна зворотна ішемічна дисфункція лівого шлуночка.

Стенокардитичні симптоми є стабільними, якщо вони виникають через декілька тижнів без значного погіршення. Типово біль з'являється за умов підвищеного споживання кисню міокардом.

Стенокардію вважають нестабільною, якщо попередньо існуюча стенокардія раптово погіршується без очевидної причини, а новий напад виникає при значно меншому фізичному навантаженні або у спокої. Ця форма захворювання часто пов'язана з розшаруванням або розривом атеросклеротичної бляшки та наступним утворенням внутрішньокоронарного тромбу.

Стенокардія є варіантною, або типу Принцметала, якщо вона виникає спонтанно з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Такі зміни найчастіше трактують як наслідок коронарного спазму та позначають терміном "вазоспастична стенокардія".

При **синдромі X** стенокардія супроводжується об'єктивними ознаками міокардіальної ішемії (депресією сегмента ST на ЕКГ) за відсутності атеросклеротичного ураження коронарних артерій або органічного захворювання епікардіальних коронарних судин. Діагностичні критерії цього синдрому виділив у 1987 році R. Bugiardini:

- 1) переміжна ішемічна депресія сегмента ST ( $\geq 0,15$  мм впродовж більш як 1 хв), встановлена при 48-годинному моніторингу ЕКГ;
- 2) типовий загрудинний біль та значна депресія сегмента ST при фізичному навантаженні;
- 3) відсутність спазму епікардіальних коронарних артерій;
- 4) відсутність атеросклерозу коронарних артерій при коронарографії.

# **Клінічна класифікація ішемічної хвороби серця** (рекомендована об'єднаним пленумом кардіологів та кардіохірургів України, 1999)

## **1. Раптова коронарна смерть**

- 1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією.
- 1.2. Раптова коронарна смерть (летальний кінець).

## **2. Стенокардія**

- 2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням I-IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів).
- 2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно інтактних судинах (коронарний синдром X).
- 2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, або типу Принцметала).

## **3. Нестабільна стенокардія**

- 3.1. Стенокардія, яка виникла вперше (з транзиторними змінами ЕКГ у стані спокою до 28 діб).
- 3.2. Прогресуюча стенокардія (виникнення стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).
- 3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 3 до 28 діб).

## **4. Гострий інфаркт міокарда**

- 4.1. Гострий інфаркт міокарда з наявністю патологічного зубця Q (трансмуральний, великовогнищевий).
- 4.2. Гострий інфаркт міокарда без патологічного зубця Q.
- 4.3. Гострий субендокардіальний інфаркт міокарда.
- 4.4. Гострий інфаркт міокарда (невизначений).
- 4.5. Рецидивний інфаркт міокарда (від 3 до 28 діб).
- 4.6. Повторний інфаркт міокарда (після 28 діб).
- 4.7. Гостра коронарна недостатність.
- 4.8. Деякі ускладнення гострого інфаркту міокарда зазначаються за часом їх виникнення:
  - гостра серцева недостатність (I-IV класи за Кіліпом);
  - порушення серцевого ритму та провідності;
  - розрив серця зовнішній;
  - тромбоемболії різної локалізації;
  - тромбоутворення в порожнинах серця;
  - гостра аневризма серця;
  - синдром Дресслера;
  - постінфарктна стенокардія (після 3 діб до 28 днів).

## **5. Кардіосклероз**

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. Постінфарктний кардіосклероз.

5.1.2. Аневризма серця хронічна.

5.1.3. Вогнищевий кардіосклероз без зазначення в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда.

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

## 6. Безбольова форма ішемічної хвороби серця.

### Класифікація стабільної стенокардії напруження

Канадське серцево-судинне товариство (The Canadian Cardiovascular Society) розробило градаційну класифікацію стенокардії:

**Клас I** – звичайна фізична діяльність не викликає стенокардії. Напад виникає при значному фізичному навантаженні (тривале напруження, розваги).

**Клас II** – помірне обмеження звичайної активності. Ходьба на відстань, більшу за 100-200 м, рівною місцевістю та піднімання сходами більше ніж на один перегін.

**Клас III** – значне обмеження звичайної фізичної активності. Ходьба на відстань одного або двох кварталів рівною місцевістю та піднімання сходами на перегін за нормальних умов.

**Клас IV** – нездатність виконувати будь-яку фізичну діяльність без дискомфорту. Стенокардитичний синдром може виникати і в спокої.

### Методи діагностики (за М. Фрідом та С. Грайне, 1996)

Навантажувальні проби мають найбільшу діагностичну цінність при середній апіорній імовірності ІХС.

Метод	Критерії різко позитивної проби (високий ризик ускладнень)	Примітки
1	2	3
Навантажувальні проби ЕКГ-проби (третім, велоергометрія)	Нездатність досягнути рівня споживання кисню $\geq 6,5$ МЕ ЧСС $\geq 120$ за 1 хв. Депресія сегмента ST $> 2$ мм Депресія сегмента ST протягом 6 хв після зупинки навантаження Депресія сегмента ST у декількох відведеннях АТ при навантаженні майже не змінюється або знижується Піднімання сегмента ST у відведеннях, в яких відсутній патологічний зубець Q Виникнення шлуночкової тахікардії	Показання: – діагностика стенокардії напруги; – оцінка ризику ускладнень; – оцінка ефективності лікування. МЕ = споживання кисню в умовах основного обміну ( $\approx 3,5$ мл/хв/кг)

1	2	3
Сцинтиграфія міокарда з $^{201}\text{Tl}$ (тредміл, велоерго-метрія)	Поява дефектів накопичення на фоні невеликого навантаження ( $\leq 6,5$ МЕ або ЧСС $\leq 120$ за 1 хв) Множинні дефекти накопичення Підвищене накопичення $^{201}\text{Tl}$ міокардом Дефекти накопичення поза зоною інфаркту Дефекти накопичення в зоні інфаркту без патологічних зубців Q	Накопичення талію в міокарді прямо пропорційне регіонарному кровотоку. Поява нового дефекту накопичення (тобто зменшення під час навантаження та нормальне накопичення після його зупинки) свідчить про перехідну ішемію, тоді як наявність постійних дефектів накопичення – про ІМ або рубцеві зміни. Показання: – діагностика стенокардії напруги при сумнівній або не доведеній до діагностичних критеріїв пробі; – оцінка ризику ускладнень; – оцінка функції лівого шлуночка; – оцінка ефективності лікування
СтресЕхоКГ (тредміл, велоерго-метрія)	Максимальна ФВ $\leq 35$ Зростання ФВ при навантаженні менше ніж на 5 % Поява порушення скоротливої здатності лівого шлуночка в декількох сегментах Поява порушень локальної скоротливості при невеликому навантаженні ( $\leq 6,5$ МЕ або ЧСС $< 120$ за 1 хв)	СтресЕхоКГ віддають перевагу при змінній вихідній ЕКГ (гіпертрофія лівого шлуночка, електролітні порушення, дія лікарських речовин)
Сцинтиграфія міокарда з $^{201}\text{Tl}$ у поєднанні з фармакологічним навантаженням (дипіридамолом, аденозином)	Ті ж, що і для сцинтиграфії міокарда з $^{201}\text{Tl}$ з фізичним навантаженням	Фармакологічне навантаження застосовують, коли хворий не може виконати фізичного навантаження. Дипіридамолом та аденозином розширюють нестенозовані коронарні судини та покращують перфузію цих сегментів. Це спричиняє виражену негетерогенність поглинання талію
Холтеровський моніторинг ЕКГ	Часті та тривалі епізоди безболісної ішемії, незважаючи на терапію, особливо при нестабільній стенокардії або після ІМ	Показання: – діагностика безболісної ішемії; – загальна оцінка важкості хвороби; – діагностика вазоспастичної стенокардії; – оцінка ефективності лікування

1	2	3
Коронаро-ангіографія	Показання: – високий ризик ускладнень, у тому числі й при безсимптомному перебізі ІХС; – неефективність медикаментозної терапії стенокардії; – нестабільна стенокардія, яка виникла у хворого на інфаркт міокарда в анамнезі, що не піддається медикаментозному лікуванню та супроводжується дисфункцією лівого шлуночка, артеріальною гіпотонією або набряком легень; – післяінфарктна стенокардія; – операції на відкритому серці у хворих віком понад 35 років	

### Медикаментозні проби при ішемічній хворобі серця

**Проба з ізадрином** викликає стимуляцію  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -рецепторів, підвищує потребу міокарда в кисні, викликаючи тахікардію, що при стенозуючому атеросклерозі призводить до ішемії. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно, доводячи ЧСС до 130-150 за 1 хв. При розвитку ангінозного нападу його знімають за допомогою  $\beta$ -блокаторів та нітрогліцерину.

**Проба з ергометрином** спричиняє ішемію міокарда внаслідок коронарспазму, викликаного стимуляцією серотонінергічних (імовірно, й  $\alpha$ -адренергічних) рецепторів. Препарат вводять внутрішньовенно струминно, болюсами по 0,05-0,15-0,30 мг (не більше 0,50 мг). Ішемічні зміни з елевацією сегмента ST розцінюють як результат спазму крупної субепікардіальної артерії, характерного для варіантної стенокардії, тоді як депресія сегмента ST пояснюється спазмом дрібних коронарних артерій, який є компонентом стенокардії напруги або спонтанної стенокардії. Больовий синдром знімають за допомогою нітрогліцерину. Проба є небезпечною, тому її рекомендують проводити тільки під час коронарографії.

**Дипіридамо́л** (курантил, персантин) вводять внутрішньовенно струминно з розрахунку 0,75 мг/кг у 3 прийоми. Препарат викликає розширення коронарних артерій за рахунок інгібування аденозіндезамінази та накопичення вазодилататора аденозину. Для купірування ішемічної відповіді використовують нітрогліцерин та специфічний антагоніст курантилу – еуфілін.

**Нітрогліциринова проба** допомагає визначитись із групою хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги, яким може бути корисна терапія нітратами тривалої дії. При проведенні нітрогліциринового тесту хворому дають під язик 2-3 краплі 0,1 % спиртового розчину, рідше – 1 таблетку нітрогліцирину. ЕКГ записують до приймання препарату, кілька разів з 2-хвилинним інтервалом протягом 10 хв після прийняття нітрогліцирину.

**Коронарографія** є визнаним ефективним методом для підтвердження діагнозу ІХС.



**Антиангінальні засоби** (від *angina pectoris* – грудна жаба) – це групи препаратів, різних за механізмом дії, які використовують для лікування стенокардії. У даний час найбільш широке застосування отримали три групи препаратів: нітровмісні ліки, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів та антагоністи кальцієвих каналів.

Метою антиангінального лікування є зменшення потреби міокарда в кисні та покращання його перфузії.

Розрізняють такі групи антиангінальних засобів:

- нітрати та сидноніміни;
- $\beta$ -адреноблокатори;
- антагоністи кальцієвих каналів;
- активатори калієвих каналів.

## НІТРАТИ ТА СИДНОНІМІНИ

У даний час для лікування різних форм ІХС використовують три органічних нітрати: **нітрогліцерин**, **іzosорбїду динїтрат** та **іzosорбїду 5-мононітрат**. Усі вони є поліольними ефірами азотної кислоти.

**Механізм дії нітратів.** У хворих на ІХС продукція ендотеліального послаблюючого фактора NO значно знижена. Нітрати, пройшовши ряд метаболічних перетворень, звільнюють вільний оксид азоту, який активує розчинну гуанілатциклазу, що призводить до підвищення вмісту в цих клітинах цГМФ. Зростання концентрації цГМФ сприяє зниженню внутрішньоклітинної концентрації іонів  $Ca^{++}$  і, таким чином, розслабленню гладеньком'язових клітин (схеми 1, 2).

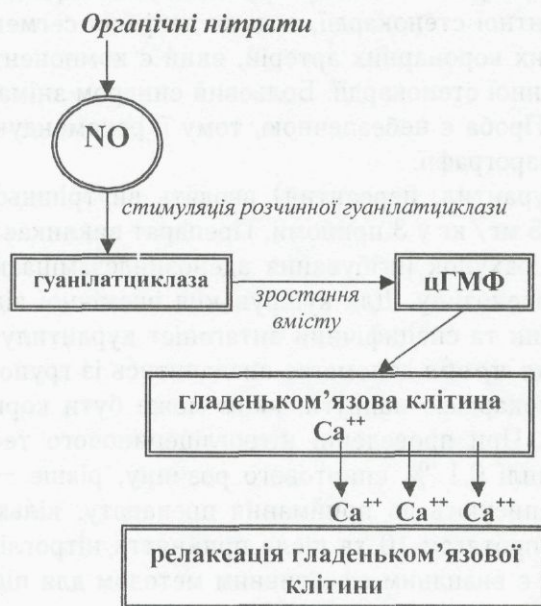


Схема 1. Механізми дії нітратів.

## НІТРАТИ

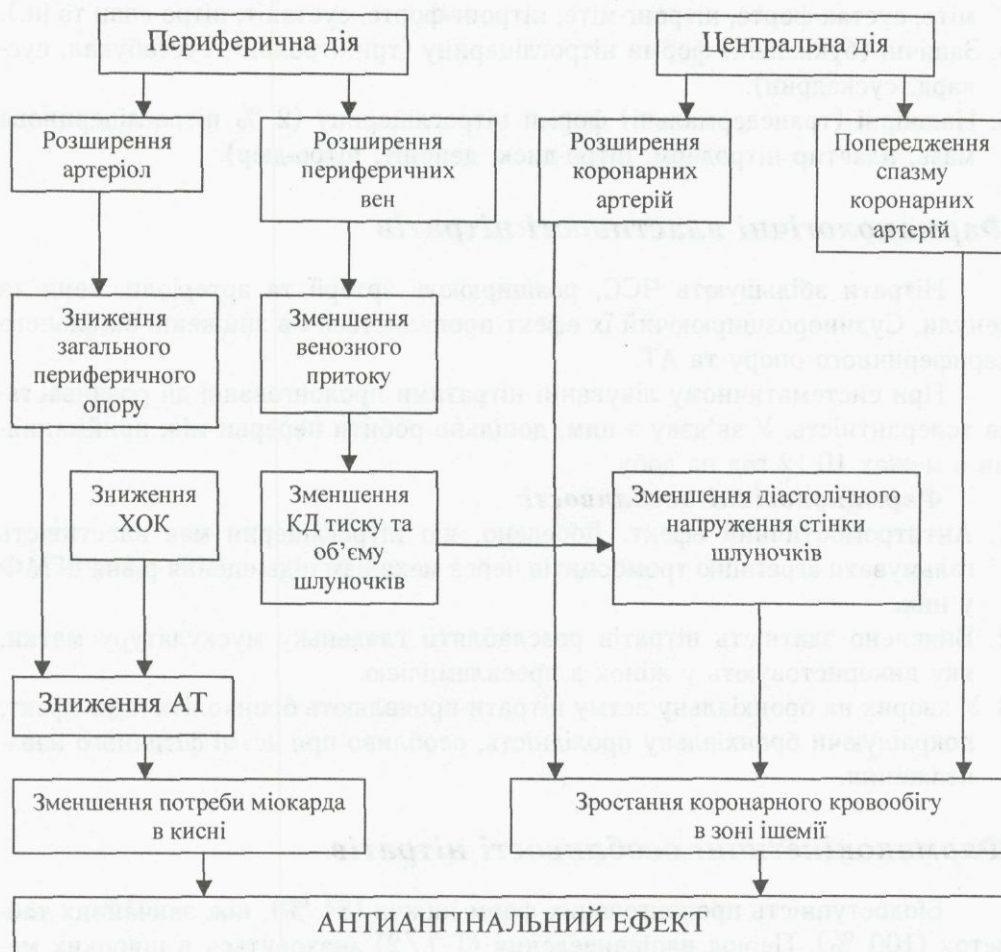


Схема 2. Механізм антиангінального ефекту нітратів (О.М. Окококов, 1997).

Примітка. ХОК – хвилинний об'єм крові;

КД тиск – кінцеводіастолічний тиск.

### **Класифікація препаратів групи нітрогліцерину**

1. Нітрогліцерин для внутрішньовенного введення (перлінганіт, нітро-поль, ізокет, нітро-мак, нітро – 5 мг/мл, 1 % спиртовий розчин нітрогліцерину, концентрат нітрогліцерину, нітро-бід I.V., ізокет та ін.).
2. Нітрогліцерин для сублінгвального приймання (1 % спиртовий розчин, таблетки, капсули).
3. Інгаляційні форми нітрогліцерину (нітролінгвал-аерозоль, нітромінт, нітро-спрей ICN).

4. Препарати нітрогліцерину тривалої дії для приймання всередину (сустаніт, сустаніт-форте, нітронг-міте, нітронг-форте, сустаніт, нітро-спан та ін.).
5. Защічні (буккальні) форми нітрогліцерину (тринітролонг, сустабукал, сускард, сускадрин).
6. Нашкірні (трансдермальні) форми нітрогліцерину (2 % нітрогліцеринова мазь, пластир нітродерм, нітро-диск, депоніт, нітро-дюр).

### **Фармакологічні властивості нітратів**

Нітрати збільшують ЧСС, розширюють артерії та артеріоли, вени та венули. Судинорозширюючий їх ефект проявляється і в зниженні загального периферичного опору та АТ.

При систематичному лікуванні нітратами пролонгованої дії розвивається толерантність. У зв'язку з цим, доцільно робити перерви між прийманнями в межах 10-12 год на добу.

#### **Фармакологічні особливості:**

1. Антитромботичний ефект. Доведено, що нітрогліцерин має властивість гальмувати агрегацію тромбоцитів через механізм підвищення рівня цГМФ у них.
2. Виявлено здатність нітратів розслабляти гладеньку мускулатуру матки, яку використовують у жінок з прееклампсією.
3. У хворих на бронхіальну астму нітрати проявляють бронхолітичний ефект, покращуючи бронхіальну прохідність, особливо при астмі фізичного навантаження.

### **Фармакокінетичні особливості нітратів**

Біодоступність пролонгованих форм нижча (84 %), ніж звичайних таблеток (100 %). Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) знаходиться в широких межах – від 30 хв до 10 год – та залежить від шляхів введення препарату та його лікарської форми.  $T_{1/2}$  після сублінгвального та орального одноразового прийняття звичайних таблеток – 30-60 хв. При постійному застосуванні  $T_{1/2}$  подовжується за рахунок продуктів метаболізму 2- та 5-мононітратів ізосорбїду. При цьому крива концентрації в крові має біекспотенціальний характер: з  $T_{1/2\alpha}$ , що дорівнює 1,5 год. та  $T_{1/2\beta}$  – 4 год.  $T_{1/2}$  після тривалого двогодинного введення складає в  $\beta$ -фазі 10 хв, а в  $\alpha$ -фазі – 80 хв.

### **Взаємодія з іншими лікарськими препаратами**

Нітрогліцерин може послабити дію введеного у вену гепарину (контр-роль коагуляції).

**Барбітурати**, підвищуючи активність мікросомального окиснення, знижують ефективність нітратів.

**Ацетилсаліцилова кислота** та **інгібітори АПФ** посилюють дію нітратів. **β-адреноблокатори** підвищують антиангінальну активність, зменшують побічні ефекти обох груп.

Позитивним є поєднання нітратів та **антагоністів кальцію** (дилтіазему або верапамілу).

У хворих на ІХС із систолічною дисфункцією лівого шлуночка або порушеннями провідності доцільною є комбінація нітратів та **амлодипіну**.

**Гіпотензивні засоби, трициклічні антидепресанти, новокаїнамід, хінідин** посилюють гіпотензивну дію нітрогліцерину.

### **Показання до призначення нітратів**

Стабільна стенокардія напруги, вазоспастична стенокардія, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, безбольова ішемія міокарда, серцева недостатність, гіпертонічні кризи.

**Імовірні показання:** бронхіальна астма, ниркова та печінкова коліки, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, імпотенція, дискінезії жовчовивідних шляхів, передчасні роди, легенева гіпертензія.

### **Протипоказання**

Гіперчутливість, гіпотонія, колапс, кардіогенний шок, підвищений внутрішньочерепний тиск, церебральна ішемія, тампонада серця, токсичний набряк легень, аортальний стеноз, закритокутова форма глаукоми.

### **Побічні ефекти**

Головний біль, запаморочення, серцебиття, гіпотонія, колапс, ортостатична гіпотензія, метгемоглобінемія.

**Парадоксальні ефекти:** напад стенокардії, ішемія, раптова смерть, при застосуванні трансдермальних форм – контактні дерматити.

**Пролонговані форми органічних нітратів** позначають термінами “ретард”, “міте”, “форте”.

### **Механізм розвитку толерантності до нітратів та методи її попередження**

Толерантність – це зменшення антиангінальної ефективності при тривалому прийманні ліків.

#### **Механізм розвитку:**

– високий рівень нітратів у крові викликає перенасичення їх рецепторів, виснаження SH-груп, що забезпечують звільнення NO, а його дефіцит зменшує вазодилатацію;

- знижується нирковий кровообіг, що, у свою чергу, спричиняє підвищення активності ренін-ангіотензинової системи, а це утруднює вазодилатацію;
- зменшується активність гуанілатциклази та цГМФ (схема 3).

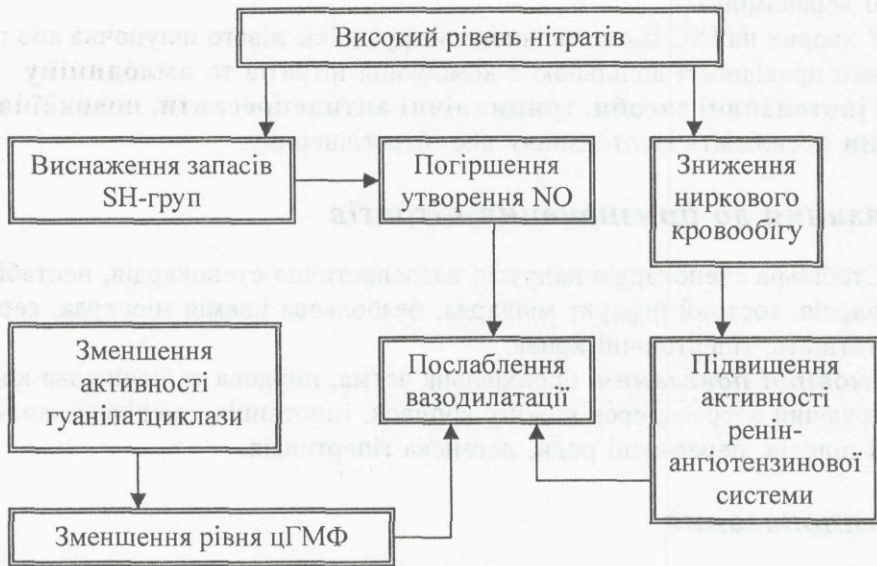


Схема 3. Розвиток толерантності до нітратів.

### **Методи попередження розвитку толерантності до нітратів**

1. Переривчасте, асиметричне приймання нітратів протягом доби з проміжками між першим і останнім прийомами до 10-12 год.
2. Триразове приймання нітратів звичайної тривалості дії о 7, 12 та 17 год.
3. Призначення у перервах між прийманнями нітратів молсидоміну, антагоністів кальцію,  $\beta$ -блокаторів.
4. Толерантність розвивається рідше при використанні малих доз та комбінації їх з  $\beta$ -блокаторами.
5. Поєднане призначення нітратів з інгібіторами АПФ, які є донаторами SH-груп.
6. Приймання пролонгованих форм нітратів (1-2 рази на добу).

### **Нітрогліцерин**

Нітрогліцерин – основний представник групи нітратів, який має добре виражений антиангінальний ефект. Знижує перед- і постнавантаження за рахунок системної дії на артерії та вени. Це сприяє зменшенню потреби міокарда в кисні, знижує підвищені центральний венозний тиск та тиск заклинювання в легеневих капілярах. Збільшує ЧСС, покращує коронарний кровообіг. Розширює крупні епікардіальні відділи коронарних артерій, сприяє зростанню градієнта тиску в місці атеросклеротичного стенозу коронар-

них судин, забезпечує перфузію, навіть у випадках субтотального стенозу, поліпшує колатеральний кровообіг, перерозподіляє кровообіг на користь ішемізованих ділянок, особливо субендокардіальних відділів.

**Механізм дії.** Утворює вільний радикал оксиду азоту (NO), який активує гуанілатциклазу та збільшує вміст цГМФ (контролює дефосфорилування легких ланцюжків міозину) в гладеньком'язових клітинах.

**Фармакокінетика.** Швидко абсорбується з поверхні слизових оболонок та через шкіру. Після прийняття всередину значною мірою інактивується в печінці ("ефект першого проходження"), а потім біотрансформується в NO в гладеньком'язових клітинах. В умовах сублінгвального, суббуккального та внутрішньовенного застосування відразу потрапляє в системний кровотік. Метаболітами є ди- та мононітрати, кінцевим – гліцерин. Т<sub>1/2</sub> метаболітів становить 4 год. У плазмі зв'язується з білками крові на 60 %. Метаболіти виводяться в основному через нирки.

При використанні сублінгвальних та буккальних форм напад стенокардії купірується на 1,5 хв, а гемодинамічні та антишемічні ефекти утримуються до 30 хв та 5 год відповідно. Після прийняття малих доз нітрогліцерину (до 2,5 мг) гемодинамічний ефект триває до 30 хв, великих – до 5-6 год (у формах "форте" гемодинамічний ефект проявляється через 2-5 хв, а антиангінальний – через 20-45 хв). Нанесення мазі викликає антиангінальний ефект через 15-60 хв, який триває 3-4 год. Ефект трансдермальних форм настає через 0,5-3 год та зберігається до 8-10 год. Т<sub>1/2</sub> внутрішньовенних форм складає від 1 до 4 хв.

**Показання до призначення** (див. нітрати).

**Схеми призначення:**

- *внутрішньовенно*: необхідно розчинити в 5 % глюкозі або ізотонічному розчині хлориду натрію до концентрації 50 або 100 мкг/мл – 0,005 мг/хв, дозу збільшують кожні 3-5 хв на 0,005 мг до отримання ефекту або досягнення швидкості 0,02 мг/хв;
- *сублінгвально*: таблетки по 0,5-0,15 мг на прийом, за необхідності – повторно через 5 хв; аерозоль (для зняття нападу стенокардії) – 1-2 дози під язик (дозволено повторювати не більше трьох доз протягом 15 хв), при розвитку гострої лівошлуночкової недостатності можливе застосування чотирьох і більше доз;
- *трансдермальні форми*: наклеюють щоразу на нову ділянку шкіри, залишають на 24 год, після чого забирають на 10-12 год з метою попередження розвитку толерантності;
- разова доза *всередину* складає 5-15 мг, таблетки та капсули приймають, не жуючи, 2-4 рази на добу до їди;
- *суббуккально*: таблетку кладуть за щоку до повного розсмоктування, доза – 2 мг 3 рази на добу.

**Форми випуску:** 1 % розчин нітрогліцерину в маслі, в капсулах по 0,0005; 0,001 г; таблетки по 0,0005 г; розчин 1 % спиртовий в ампулах по 10 мл; оральні аерозолі: одна доза – 0,4 мг (балони по 10 г) 1 % розчину.

## Форми нітрогліцерину для внутрішньовенного введення

Препарат	Форма випуску
Nitroglycerinum INN	—
Концентрат нітрогліцерину	1 % розчин в амп. по 1 мл
Нірмін	0,5 % розчин для інфузій в амп. по 2 та 5 мл
Нітро	амп. по 2 мл (5 мг в 1 мл)
Нітро 5 мг/мл	в 1 мл міститься 5 мг нітрогліцерину; перед прийманням його розводять у фізіологічному розчині або 5 % розчині глюкози до отримання 0,01 % розчину
Нітро-мак	амп. (5 мг в 5,0 мл)
Нітро-бід I.V.	стерильний розчин містить 5 мг нітрогліцерину в 1 мл; амп. по 1,0-5,0-10,0 мл
1 % спиртовий розчин нітрогліцерину	амп. по 2,0 мл, фл. по 10,0 мл
Нітро-поль інфуз.	0,1 % розчин нітрогліцерину в амп. по 5 та 25 мл і фл. по 50 мл
Нітро-стат I.V.	містить 0,8 мг нітрогліцерину в 1 мл буферного розчину
Перлінганіт	амп. по 10 мл (10 мг нітрогліцерину) і фл. по 50 мл (50 мг нітрогліцерину) в 5 % розчині глюкози

**Показання до внутрішньовенного введення нітрогліцерину:** не-стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія, гостра лівошлуночкова недостатність, ГІМ.

## Препарати нітрогліцерину тривалої дії для приймання всередину

Препарат	Вміст нітрогліцерину ( мг )	
	міте	форте
Гілустенон (тб.)	—	6,5-9,0
Ніт-рет Спофа (тб.)	2,5	—
Нітро-глін (капс.)	2,6	6,5-9,0
Нітрогранулонг (тб.)	2,9	5,2-6,5-8,0
Нітрокор (тб.)	—	6,5-8,0
Нітро-мак (капс.)	2,5	4,0-5,0
Нітронг (тб.)	2,6	6,5
Нітро-спан (капс.)	2,5	5,6
Сустак (тб.)	2,6	6,4
Сустоніт (тб.)	2,6	6,5

**Сустак-форте** – призначають по 1 таблетці 4-6 разів на добу, за неефективності разову дозу можна збільшити до 2 таблеток. Препарат має “ефект післядії” – через 2 год після закінчення ефекту на ЕКГ збільшується депре-

сія сегмента ST, погіршуються показники центральної та периферичної гемодинаміки. Часте приймання викликає толерантність, тому доцільно призначати сустак-форте перед фізичним навантаженням.

**Нітронг** – дія триваліша порівняно із сустакком. Не виявляє “ефекту післядії”. Рекомендовано приймати по 1-2 таблетки 3 рази на добу.

**Сустоніт** – призначають всередину 4-6 разів на добу. Антиангінальний ефект слабший, ніж у сустакку та нітронгу.

**Нітрогранулонг** – у дозі 0,0052 г призначають по 2 таблетки 3 рази на добу. Хворим, які раніше приймали сустак, при переході на нітрогранулонг потрібно призначати 2 таблетки за 1 таблетку сустакку.

**Нітрокор** – ефективний у дозі 8,5 мг 3 рази на добу. Толерантність не розвивається.

#### Лікарські форми та виробники нітрогліцерину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Nitroglycerinum INN	–	–
Гілустенон	тб. 0,009; капс. ретард 0,065	Solvay Pharma-Giulini Pharma (Нідерланди)
Нірмін	амп. 0,5 % – 2,0 та 5,0	Zorka-Pharma (Югославія)
Ніт-рет Спофа	тб. 0,0025	Slovakofarma (Словенія)
Нітро-мак	розчин для інфузій – 5 мг/5 мл амп.	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Нітро-мак-ретард	капс. 0,0025; 0,005	Farmakos (Югославія)
Нітро-мак-ретард	капс. 0,0025; 0,005	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Нітро-мак-ретард	капс. 0,0025; 0,0005	Slovakofarma (Словакія)
Нітро-нік	тб. 0,0065; 0,008	ЦНКБ ФГУП (Росія)
Нітро-поль інфуз.	розчин для ін'єкцій 0,1 % – 50 мл, амп. 0,1 % – 5 мл, 10 мл, 25 мл	Pohl-Boskamp (Німеччина)
Нітрогліцерин	тб. 0,0005	ICN Pharmaceuticals (США) АйСиЕн Октябрь (Росія)
1 % розчин нітрогліцерину	фл. 10 мл	ICN Pharmaceuticals (США)
Нітрогліцерин продовгований	тб. 0,0026; 0,0064	Argon (Польща)
1 % розчин нітро- гліцерину в маслі	капс. 0,0005; 0,001	ICN Pharmaceuticals (США) АйСиЕн Октябрь (Росія)
Нітрогранулонг	тб. 0,0029 тб. 0,0052	Вітаміни (Україна) Технолог (Україна) Щолковський віт. з-д (Росія)
Нітрогранулонг	тб. 0,0052	ІФА Віта (Росія)
Нітролінгвал- аерозоль	аерозоль 0,4 мг/дозу – 200 доз	Pohl-Boskamp (Німеччина)



1	2	3
Нітромінт	аерозоль оральн. 0,4 мг/дозу, балон 10 г; капс. ретард 0,065	Egis (Угорщина)
Нітронг	тб. 0,0026; 0,0065	Farmos (Фінляндія)
Нітронг	тб. 0,0026; 0,0065	Rhone-Poulenc Rorer (США/Франція)
Нітронг-міте	тб. 0,0026	KRKA (Словенія)
Нітронг-форте	тб. 0,0065	KRKA (Словенія)
Нітроспрей ICN	спрей доз. 1 % фл. 10 мл	ICN Pharmaceuticals (США) АйСиЕн Октябрь (Росія)
Сустак-міте	тб. 0,0026	KRKA (Словенія)
Сустак-форте	тб. 0,0064	KRKA (Словенія)
Сустоніт	тб. 0,0026; 0,0065	Polfa (Польща)
Перлінганіт	амп. 10 мл (0,01 акт. реч.); фл. 50 мл (0,05 акт. реч.)	Shwarz Pharma (Німеччина)

### Защічні (букальні) форми нітрогліцерину

**Тринітролонг** – по 1, 2 та 4 мг нітрогліцерину. Препарат використовують як для зняття, так і для попередження нападів стенокардії. Пластинку накладають на ясна зверху над іклами. Ефект настає через 3-4 хв та триває до 4 год. Для попередження виникнення толерантності необхідно робити перерву.

Закордонні аналоги сустабукал, сускард, сускадрин містять по 1, 2, 3 та 5 мг нітрогліцерину.

### Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС)

Зазвичай використовують 2 % **нітрогліцеринову мазь**. Її наносять на передню поверхню грудної клітки та накривають тонким папером. 12,5 мм стовпчика мазі відповідає 7,5 мг нітрогліцерину. Дія мазі починається через 15-60 хв, а максимальний ефект спостерігається через 30-120 хв; тривалість дії – 3-4 год.

#### Виробники 2 % нітрогліцеринової мазі

Препарат	Виробник
Міовін мазь	Cadila (Індія)
Нітро 2 %	Orion (Фінляндія)
Нітронг мазь	Rhone-Poulenc Rorer (США/Франція)

**Пластир нітродерм** містить 25 мг нітрогліцерину на 10 см<sup>2</sup>. Він має резервуар з рідким нітрогліцериним. Дія починається через 30 хв, її тривалість складає 8 год.

**Нітро-диск** являє собою круглий диск з резервуаром. Його наклеюють на шкіру 1 раз на 24 год.

#### Виробники трансдермальних терапевтичних систем (ТТС)

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Венітрин Т5	нашкірні пластири 0,01	Astra Jeneca (Великобританія)
Венітрин Т10	нашкірні пластири 0,015	Astra Jeneca (Великобританія)
Венітрин Т15	нашкірні пластири 0,05	Astra Jeneca (Великобританія)
Депоніт	нашкірні пластири 0,016; 0,032	Schwarz Pharma (Німеччина)
Нітродерм ТТС	нашкірні пластири 0,025; 0,05	Ciba-Geigy (Швейцарія)
Нітро-пластер-Ратіофарм TL	нашкірні пластири 0,01	Ratiopharm GmbH Co (Німеччина)

#### Ізосорбиду динітрат та його лікарські форми

Період напіввиведення ізосорбиду динітрату – близько 1 год, а його біодоступність – 30 %. У печінці перетворюється у два метаболіти: ізосорбиду 2-мононітрат та ізосорбиду 5-мононітрат, який має період напіввиведення до 5 год.

#### Препарати та виробники ізосорбиду динітрату звичайної дії

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ізосорбиду динітрат INN	—	—
Диніт	фл. 100 мл (в 1 мл 0,2 акт. реч.), розчин для інфузій	Leiras (Фінляндія)
Ізо-мак	тб. 0,005; 0,02	Heinrich Mark (Німеччина)
Ізодиніт	тб. 0,01	Balkanpharma (Болгарія)
Ізокет	тб. 0,02; спрей (1 доза – 1,25 мг)	Schwarz Pharma (Німеччина)
Ізолонг	капс. 0,02; 0,04	CTS Chemical Industries (Ізраїль)
Ізо-мак	спрей, 200 доз	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Кардикет ТР	тб. 0,1	Natco (Індія)
Кардикет	тб. 0,01	Schwarz Pharma (Німеччина)
Корнілат	тб. 0,1; 0,2	ICN Galenika (Югославія)
Нітросорбід	тб. 0,01	Ірбітський хімзавод (Росія) Русічі-Фарм (Росія) ЗАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ (Україна) Orion (Фінляндія)

**Форми випуску та виробники ізосорбіду динітрату пролонгованої дії  
та для внутрішньовенного введення**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ізодинітрат	амп. 0,1 % – 10 мл	БАТ “Фармак” (Україна)
Ізокет	амп. 0,1 % – 10 мл; фл. 0,1 % – 50 мл	Schwarz Pharma (Німеччина)
Ізокет-ретард	тб. 0,02; 0,04; 0,06; капс. 0,12	Schwarz Pharma (Німеччина)
Ізо-мак-ретард	капс. ретард 0,02; 0,04; 0,06; 0,12	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Кардикет ТР	депо-капсули 0,02; 0,04	Natco (Індія)
Кардикет-ретард	тб. 0,02; 0,04; 0,06; капс. 0,12	Schwarz Pharma (Німеччина)
Кардоніт	тб. 0,04; 0,06; 0,08	Polfa (Польща)
Седокард-ретард	тб. 0,02; 0,04	ВУК GULDEN (Німеччина)

Ізосорбіду динітрат випускають у вигляді аерозольних балонів та 10 % мазі (наприклад, *ізокет*). Ця мазь, на противагу нітрогліцериновій, не залишає плям на одязі, швидко всмоктується через шкіру.

**Ізосорбіду 5-мононітрат та його лікарські форми**

**Ізосорбіду 5-мононітрат** характеризується високою ліпофільністю, що сприяє його доброму засвоєнню при прийманні всередину та поганому – при сублінгвальному та трансдермальному застосуванні. Клінічні ефекти під час використання цього препарату, порівняно з нітрогліцерином, значно слабші, тому для профілактики стенокардії дози збільшують. Не варто призначати його для купірування нападів стенокардії.

**Схема призначення.** Усередину по 1 таблетці (40 мг) вранці після сніданку або по 1/2-1 таблетці (20 мг) 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 80 мг. Антиангінальний ефект звичайних таблеток триває до 12 год. Застосування препаратів пролонгованої дії (-лонг, -депо, -ретард) дає можливість призначати їх 1 раз на добу.

**Лікарські форми та виробники ізосорбіду 5-мононітрату**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Ізосорбіду мононітрат INN	тб. 0,02 тб. 0,04	Solvay Pharma (Німеччина)
Ефокс	тб. 0,02	Schwarz Pharma (Німеччина)
Ефокс-лонг	тб. ретард 0,05	Schwarz Pharma (Німеччина)
Ізомонат	тб. 0,02 тб. 0,04	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Монізид	тб. 0,02 тб. 0,04	Balkanpharma (Болгарія)
Монізол	тб. 0,02; 0,04	Zorka-Pharma (Югославія)

1	2	3
Моно-мак	тб. 0,02 тб. 0,04	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Моно-мак 50Д	тб. 0,05	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Моно-мак депо	тб. 0,1; 0,05	Heinrich Mark Nachf. (Німеччина)
Моно-Вольф	тб. 0,02; 0,04	D-r August Wolff GmbH Co (Німеччина)
Мононіт	тб. 0,01; 0,02; 0,04	Polfa (Польща)
Мононітросид	тб. 0,02 тб. 0,04	Боршагівський хімфармзавод (Україна)
Моносан	тб. 0,02 тб. 0,04	Pro Med. CS Praha (Чеська Республіка)
Моночинкве	тб. 0,04	Berlin-Chemic/ Menarini Group (Німеччина/Італія)
Моночинкве-ретард	капс. 0,05	Berlin-Chemic/ Menarini Group (Німеччина/Італія)
Олікард 40 ретард	капс. 0,04	Solvay Pharma (Німеччина)
Пентакард	тб. 0,01; 0,02; 0,04	ВУК GULDEN (Німеччина)
Плодин	тб. 0,02 тб. 0,04	ЈАКА-80 (Македонія)

### **Критерії ефективності нітратів**

1. Зменшення частоти та сили ангінозного болю.
2. Зростання ЧСС до 10 за 1 хв.
3. Збільшення толерантності до фізичного навантаження.
4. Зниження АТ на 10-15 % від початкового рівня.
5. Зменшення (або зникнення) епізодів ішемії при холтерівському моніторингу.

### **ПОХІДНІ СІДНОНІМІНІВ (підгрупа молсидоміну)**

**Молсидомін** (корватон, сиднофарм, SIN-10) має позитивну інотропну дію внаслідок зниження венозного опору та артеріального тону, зменшує потребу міокарда в кисні, покращує колатеральний кровообіг. Зменшення перед- та післянавантаження сприяє збільшенню ФВ.

**Механізм дії.** Препарат є неактивною сполукою. У печінці він метаболізується в SIN-1А, яка виділяє оксид азоту (NO), що стимулює розчинну гуанілатциклазу та сприяє утворенню цГМФ у гладеньких м'язах, який призводить до вазодилатації судин (схема 4).

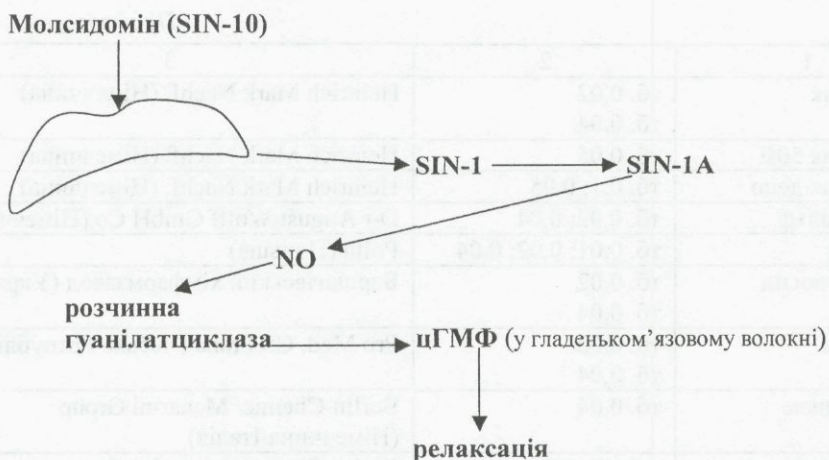


Схема 4. Фармакологічний вплив сиднонімінів (sin-10) на релаксацію гладеньком'язового волокна.

**Фармакокінетика.** Препарат добре всмоктується при прийманні як під язик, так і всередину.  $T_{1/2}$  – 3,5 год. Максимальна концентрація досягається через 1 год. Основний шлях елімінації – через нирки. За добу виводиться до 90 % ліків. Початок дії – через 20 хв, її тривалість – до 6 год (при прийманні всередину).

**Побічні ефекти.** Переносимість в основному хороша. Часом спостерігаються головний біль, зниження АТ, почашене серцебиття.

**Схеми призначення:** для профілактики стенокардії – по 2 мг 2-3 рази на добу; корватон-форте – по 4 мг 2 рази на добу; корватон-ретард – по 8 мг 1-2 рази на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,002 г; корватон-форте – по 0,004 г; корватон-ретард – по 0,008 г; ампули по 0,002 г корватону+1 мл розчинника.

**Толерантність** не виникає.

**Комбіноване застосування** ефективне з  $\beta$ -адреноблокаторами та антагоністами кальцію.

#### Препарати молсидоміну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Molsidaminum INN	–	–
Корватон, молсидолат	тб. 0,002; амп. 0,002+1 мл розчинника	Hoechst (Німеччина)
Корватон-ретард	тб. 0,008	Hoechst (Німеччина)
Корватон-форте	тб. 0,004	Hoechst (Німеччина)
Лопіон	тб. 0,002; 0,004	Jugoremedia (Югославія)
Молсидомін	тб. 0,002; 0,004	Polfa (Польща)
Сиднофарм	тб. 0,002; амп. 0,002 акт. реч. в розчині	Pharmachim (Болгарія)

## **Диференційоване лікування нітратами та сиднонімінами стабільної стенокардії напруги**

**ФК I** – застосування препаратів перед наступним значним фізичним навантаженням. Приймати всередину таблетки ізосорбїду динїтрату або ізосорбїду 5-мононїтрату пролонгованої дії, защічні пластинки динїтросорбїлонгу або молсидомін по 1 таблетці (2 мг) 2 рази на добу.

**ФК II** – можна застосовувати таблетки нїтратів тривалої дії (сустанк, нїтронг), таблетки ізосорбїду динїтрату або ізосорбїду 5-мононїтрату чи корватон-форте по 4 мг 2 рази на добу.

**ФК III** – поєднане використання трансдермальних форм нїтрогліцерину, букальних таблеток та таблеток ізосорбїду динїтрату, ізосорбїду 5-мононїтрату або корватону-ретарду по 8 мг 2-3 рази на добу.

**ФК IV** – комбіноване призначення нїтратів короткої, середньої та тривалої дії: нїтрогліцерин (у таблетках і капсулах) під язик, трансдермальні форми, похідні ізосорбїду динїтрату або корватон-ретард по 8 мг 3-4 рази на добу.

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ**

### **Фізіологічне значення $\beta$ -адренорецепторів та клінічні ефекти при їх блокаді**

Блокада  $\beta$ -адренорецепторів викликає такі клінічні ефекти:

- зменшення ЧСС;
- зниження АТ;
- зменшення ударного об'єму серця і, як наслідок, ХОС;
- усі попередні ефекти сприяють зменшенню роботи серця і, як наслідок, потреби міокарда в кисні;
- зменшення рівня катехоламінів у крові;
- зниження концентрації ренїну в плазмі крові;
- усі ці ефекти сприяють зменшенню післянавантаження на міокард;
- мембраностабілізуючий вплив на клітини провідної системи серця та нівелювання проаритмічних ефектів катехоламінів;
- антиаритмічну дію  $\beta$ -адреноблокаторів;
- препарати з внутрішньою симпатоміметичною активністю дозволяють, хоч і незначно, розширити показання до призначення цієї групи медикаментів хворим з брадикардією.

### **Механізм дії $\beta$ -адреноблокаторів**

1. Антиаритмічна дія (за рахунок зменшення ЧСС, АТ та післянавантаження).

2. Негативна інотропна дія (тобто зменшення сили серцевих скорочень).
3. Покращують колатеральний кровообіг у зв'язку з перерозподілом кровотоку на користь ішемізованих ділянок, внаслідок подовження діастоли та зменшення післянавантаження знижується діастолічний тиск у лівому шлуночку, зростає градієнт перепаду тиску, що поліпшує живлення коронарив.
4. Зменшують аритмогенні впливи катехоламінів у хворих на ІХС.
5. Зменшують накопичення іонів кальцію в ішемізованому міокарді. Надлишок кальцію в кардіоміоцитах порушує синтез АТФ у мітохондріях та викликає ушкодження клітинних мембран.

З **екстракардіальних** ефектів варто відзначити здатність  $\beta$ -блокаторів викликати бронхоспазм, стимуляцію скорочень матки, вазоконстрикцію периферичних судин, зменшення секреції інсуліну.

### **Класифікація $\beta$ -адреноблокаторів**

- I. Некардіоселективні ( $\beta_1$ - $\beta_2$ ) блокатори
  - А. Без внутрішньої симпатоміметичної активності: *пропранолол, надолол, соталол, тимолол, нітрадилол, флестролол.*
  - Б. З внутрішньою симпатоміметичною активністю: *окспренолол (тразикор), піндолол (віскен), алпренолол (аптин), пенбуталол (бетапресин), бопіндолол, буциндолол, картеолол, лабетолол.*
- II. Кардіоселективні (переважно  $\beta_1$ ) блокатори
  - А. Без внутрішньої симпатоміметичної активності: *метопролол (спесикор), бетаксол, есмолол, бісопролол, небіволол.*
  - Б. З внутрішньою симпатоміметичною активністю: *ацебуталол (сектраль), талінолол (корданум), целіпролол, спанолол.*
- III.  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями
  - А. Некардіоселективні ( $\beta_1 + \beta_2$ ): *буциндолол, дилевалол, карведилол, лабетолол, медроксалол, ніпрадилол, піндолол.*
  - Б. Кардіоселективні (переважно  $\beta_1$ ): *небіволол, целіпролол.*

### **Класифікація $\beta$ -адреноблокаторів залежно від тривалості дії**

**Жиророзчинні (ліпофільні)  $\beta$ -адреноблокатори.** Швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та виводяться через нього, метаболізуються в печінці, мають короткий період напіввиведення (1-5 год) та повинні призначатись 2-3 (іноді 4-6) рази на добу: *пропранолол, алпренолол, окспренолол, метопролол, тимолол.*

**Гідрофільні (водорозчинні).** Повільно та нерівномірно всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, незначно метаболізуються печінкою, як

правило, секретуються нирками та мають тривалий період напіввиведення (6-24 год): *бопіндолол, бетаксолл, спанолл*.

**Амфотільні.** Розчиняються як у жирах, так і у воді, тому мають два шляхи елімінації – через нирки та через печінку і кишечник: *ацebutалл, бисопролол, піндолл, целіпролол*.

**Препарати надтривалої дії (ретардові форми):** *пропранолл-ретард, метопролол-ретард, окспренолол-ретард*. Їх призначають 1 раз на добу.

**Препарати надкороткої дії** (період напіввиведення – 9 хв): *есмолол, брєвіблок, флестолл*.

### **Фармакологічні особливості $\beta$ -адреноблокаторів**

1. При тривалому прийманні препарати можуть викликати атерогенний ефект за рахунок підвищення в крові рівня ЛПНЩ та тригліцеридів, що обмежує їх тривале застосування у молодих людей зі схильністю до гіперліпопротеїдемій.
2. Обмежують поширення зони інфаркту.
3. Одним із небажаних наслідків лікування є виникнення депресій (імовірно,  $\beta$ -блокатори блокують синтез “гормонів радості” – серотоніну, дофаміну та норадреналіну – в ЦНС).
4. При лікуванні молодих людей треба враховувати можливість виникнення імпотенції.

### **Фармакокінетичні особливості $\beta$ -адреноблокаторів**

Ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, інактивуються та виводяться через печінку і кишечник (див. класифікацію  $\beta$ -адреноблокаторів залежно від тривалості дії), а гідрофільні в основному виводяться нирками із сечею. Деякі з них, будучи одночасно ліпо- та гідрофільними, мають два шляхи виведення: через печінку та через нирки (*ацebutалл, піндолл*).

### **Взаємодія $\beta$ -адреноблокаторів з іншими препаратами**

Враховуючи значний вплив  $\beta$ -блокади на функціонування органів і систем, важливим є знання фармакологічних ефектів при поєднаному призначенні цих препаратів з ліками інших груп.



**Ефекти, обумовлені взаємодією β-адреноблокаторів з іншими лікарськими середниками (О.М. Окороков, 1997)**

Лікарські середники	Ефект взаємодії з β-адреноблокаторами	Примітки
<b>Анестетики</b>	Артеріальна гіпотензія	—
<b>Антиаритмічні засоби</b> (дизопірамід, прокаїнамід, новокаїнамід, хінідин)	Артеріальна гіпотензія, сповільнення атріовентрикулярної провідності	—
<b>Блокатори кальцієвих каналів</b>	Артеріальна гіпотензія, сповільнення АВ-провідності, зниження скоротливої здатності міокарда	—
<b>Тіазидові сечогінні засоби</b>	Синергізм у зростанні рівня уратів та тригліцеридів у крові	—
<b>Індометацин</b>	Зменшення гіпотензивного ефекту	—
<b>Етиловий спирт</b>	Ішемія периферичних тканин	—
<b>Барбітурати, дифенін, рибофлавін</b>	Зменшення терапевтичного ефекту ліпофільних β-блокаторів, зниження їх концентрації в крові	Посилення метаболізму в печінці, прискорення елімінації
<b>Хлорпромазин</b>	Посилення дії пропранололу	Пригнічення метаболізму в печінці
<b>Циметидин</b>	Збільшення ефекту β-адреноблокаторів	Зменшення кліренсу β-адреноблокаторів
<b>Клофелін</b>	Парадоксальна артеріальна гіпертензія, погіршення перебігу синдрому “відміни клофеліну”	—
<b>Метилдофа (допегіт)</b>	Парадоксальна артеріальна гіпертензія	—
<b>Фуросемід</b>	Посилення гіпотензивної дії β-адреноблокаторів	—
<b>Гідралазин</b>	Посилення β-блокуючої дії	Затримка метаболізму β-блокаторів у печінці
<b>Лідокаїн</b>	Посилення дії лідокаїну	Зменшення кліренсу лідокаїну в печінці
<b>Міорелаксанти</b>	Посилення нервово-м’язової блокади	—
<b>Адреналін</b>	Неселективні β-адреноблокатори збільшують пресорний та зменшують бронхорозширюючий ефекти	—
<b>Теofilін</b>	Посилення терапевтичної активності теofilіну	Зменшення печінкового кліренсу теofilіну

## **Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів у кардіології**

Стабільна стенокардія напруги, НС, ІМ, у тому числі повторний (попереджують його розвиток), розшаровуюча аневризма аорти та субарахноїдальний крововилив (зменшують силу систолічного викиду та рівень АТ), гіпертонічна хвороба та симптоматичні артеріальні гіпертензії, тахіаритмії та тахікардії, обструкції, які перешкоджають викиду крові зі шлуночків, якщо анатомічна аномалія поєднується з підвищеною активністю симпатичної нервової системи (наприклад, при нападах стенокардії на фоні гіпертрофічного субаортального стенозу), СН (титрування малих доз  $\beta$ -адреноблокаторів).

## **Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при інших захворюваннях**

Глаукома (в тому числі місцево в краплях), гіпертиреоз, мігрень, збудження соматичного генезу, синдром "відміни алкоголю та опіатів", лікування хворих з цирозами печінки (профілактика кровотеч внаслідок зниження тиску в портальній вені), шлунково-кишковий рефлюкс ( $\beta$ -адреноблокатори підвищують тонус нижніх відділів стравоходу та зменшують вираження рефлюксу), супровідні закрепи.

## **Побічні ефекти**

При використанні великих доз: брадикардія, різке зниження АТ, прогресування СН, розвиток АВ-блокад.

При різкій відміні препарату: синдром "відміни", бронхоспазм, гіпотиреоз, погіршення перебігу хвороби Рейно, вібраційної хвороби, переміжної кульгавості, гіпоглікемічні стани при цукровому діабеті, погіршення перебігу анафілактичних реакцій на медикаменти та зменшення ефективності лікування адреналіном у цих випадках, головний біль, порушення сну, депресії, алергічні реакції (висипка на шкірі, ларингоспазм, гіпертермія), зниження лібідо, розвиток агранулоцитозу та тромбоцитопеній, підвищення рівня ЛПНЩ (проатерогенний ефект).

## **Передозування $\beta$ -адреноблокаторів**

Симптоми: артеріальна гіпотензія, гостра СН, брадикардія (асистолія), шок, бронхоспазм, порушення дихання та свідомості, блювання, судоми.

Лікування: в/в атропіну сульфат – 1-2 мг (при брадикардії та порушенні АВ-провідності); в/в добутамін (у випадку зниження скоротливої здатності міокарда); в/в адреналін, норадреналін (при артеріальній гіпотензії); еуфілін 2,4 % – 10 мл, в/в ізадрин – 25 мг, орципреналіну сульфат (алупент) – 0,5-1,0 мл 0,05 % розчину (при бронхоспазмі); в/в діазепам (при судомах).

## Протипоказання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів

**Абсолютні:** гостра СН (набряк легень, кардіогенний шок), синдром бронхіальної обструкції (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт та ін.), синусова брадикардія з ЧСС, меншою 50 за 1 хв, та артеріальна гіпотензія при систолічному АТ, меншому 100 мм рт. ст. СССВ, лабільний інсулінозалежний цукровий діабет (характеризується частими та швидкими змінами гіперглікемії і кетоацидозу на гіпоглікемію, незважаючи на інсулінотерапію), вагітність і лактація.

**Відносні:** синдром Рейно, переміжна кульгавість.

**Пропранолол** – неселективний  $\beta$ -адреноблокатор. Пригнічує автоматизм синоатріального та АВ-вузлів (більше – в антероградному напрямку, меншою мірою – в ретроградному), по пучку Кента, а також активність барорецепторів дуги аорти, і вони перестають реагувати на зниження АТ.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину добре всмоктується. Ліпофільний. Період напіввиведення – 2-5 год. При курсовому лікуванні він може подовжуватись до 12 год. Проходить гематоенцефалічний бар'єр. У печінці деглюкуронізується та реабсорбується. Виділяється нирками.

**Схеми призначення.** При стабільній стенокардії лікування починають з 5-10 мг на ніч з поступовим підвищенням дози до 10-20 мг 3-4 рази на добу. При потребі дозу збільшують до 160-240 мг на добу (рідко – до 480 мг) в 3-4 прийоми. Для зняття нападів стенокардії вводять внутрішньовенно повільно або краплинно 1 мг, потім під контролем показників гемодинаміки, за необхідності, дозу підвищують до 5-10 мг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,01; 0,04 г; 0,25 % розчин в ампулах по 1 мл; ретардна форма – **пропронолол-ретард:** капсули по 0,06; 0,08; 0,120 та 0,160 г; 0,1 % розчин в ампулах по 5 мл.

### Лікарські форми та виробники пропронололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Propranololum INN	–	–
Анаприлін	тб. 0,01	Акрхін ОАО (Росія)
Анаприлін	тб. 0,01; 0,04; амп. 0,25 % – 1 мл	Харківська фармацевтична фірма “Здоров'я” (Україна)
Бетакеп	капс. 0,08	Natco (Індія)
Веро-анаприлін	тб. 0,04	Верофарм (Росія)
Індерал	тб. 0,01; 0,04; 0,08	Galenica, ICN (Югославія)
Індерал	тб. 0,04; 0,08	ICN Pharma (Великобританія)
Індерал	тб. 0,01; 0,04; 0,08	Zeneca (Великобританія)
Обзидан	тб. 0,04; амп. 0,1 % – 5 мл	Schwarz Pharma (Німеччина)
Обзидан	амп. 0,1 % – 5 мл	AWD (Німеччина)
Пропра	тб. 0,01; 0,04; 0,08	Ludwig Merckle (Австрія)

1	2	3
Пропранолол	тб. 0,01; 0,04	Sicomed (Румунія)
Пропранолол	тб. 0,01; 0,04; 0,08	Weimer Pharma (Німеччина)
Пропранолол	тб. 0,04	Rivopharm (Швейцарія)
Пропранур-20	тб. 0,02	Heinrich Berlin (Німеччина)
Пропранур-40	тб. 0,04	Heinrich Berlin (Німеччина)
Пропранур-80	тб. 0,08	Heinrich Berlin (Німеччина)
Тримепранол	тб. 0,01	Slovakofarma (Словенія)

Інші форми випуску пропранололу: **апо-пропранолол** (виробник – Arotex, Канада), **індерал ЛА** (Zeneca, Великобританія), **пропранобене** (Ludwig Merckle, Австрія), **пропранолол-фармахім** (Pharmachim, Болгарія), **пропра-Ратіофарм** (Ratiopharm, Німеччина).

**Метопролол** – селективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів. Не має внутрішньої симпатоміметичної активності. При стенокардії зменшує інтенсивність та тривалість нападів, підвищує толерантність до фізичного навантаження.

**Фармакокінетика.** Добре засвоюється при прийманні всередину. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 1-2 год після прийняття per os. Внаслідок “ефекту первинного проходження через печінку” тільки 50 % препарату досягає системного кровообігу. При тривалому прийманні концентрація в крові вища, ніж при одноразовому. Період напіввиведення метопрололу – 3,5 год. Елімінується в основному із сечею.

**Схеми призначення.** Призначають спочатку 25 мг на ніч, поступово збільшуючи дозу до 50 мг 3 рази на добу. При потребі можна призначати по 200 мг 2-3 рази на добу.

**Пролонгована форма** – метопролол-ретард. Спочатку призначають по 100 мг 1 раз на добу. Дозу можна збільшити до 300 мг на добу в 1-2 прийоми.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 та 0,1 г; **метопролол-ретард** – по 0,1 г; ампули по 1 мл (0,001 акт. реч.) та по 5 мл (5 мг акт. реч.).

#### Форми випуску та виробники метопрололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Metoprololum INN	–	–
Белок	тб. 0,01; амп. 1,0-0,001 акт. реч.	Eczacıbasi (Турція)
Беталок	амп. 5 мл (1 мг/мл); тб. 0,1	Astra (Швеція)
Беталок	тб. 0,05; 0,1	Egis (Угорщина)
Вазокардин	тб. 0,1; 0,05	Slovakofarma (Словакія)
Егілок	тб. 0,05; 0,1; 0,025	Egis (Угорщина)
Корвітол	тб. 0,1	Berlin Chemie/Menarini Group (Німеччина/Італія)

Продовження табл.

1	2	3
Лопресол	др. 0,05; 0,1; амп. 0,005 акт. реч.	Ciba-Geigy (Швейцарія)
Метокард	тб. 0,05; 0,1	Polpharma (Польща)
Метолол	тб. 0,05; 0,1	Ludwig Merckle (Австрія)
Метопролол КМП	тб. 0,05; 0,1	Київмедпрепарат (Україна)
Метопролол АКР	тб. 0,05	Акрихін (Росія)
Метопролол-Ратіофарм	тб. 0,05; 0,1	Ratiopharm (Німеччина)
Пресолол	тб. 0,1	Nemopharm (Югославія)
Спесикор	тб. 0,05; 0,1	Leiras (Фінляндія)

### Пролонговані препарати метопрололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Беталок ЗОК	тб. пролонг. 0,05; 0,1	Astra Zeneca (Великобританія)
Беталок-дурулес	тб. ретард 0,2	Astra (Швеція)
Лопресол-ретард	тб. ретард 0,1	Ciba-Geigy (Швейцарія)
Метопролол	тб. 0,05; 0,1; ретард 0,02	GmbH Co (Німеччина)

**Небіволол** – високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів з вазодилатуючим ефектом (має властивість стимулювати утворення NO-груп). Покращує коронарний кровообіг, збільшує толерантність до фізичного навантаження.

**Фармакокінетика.** За метаболізмом небівололу пацієнти поділяються на 2 групи: перша – хворі зі швидким метаболізмом, друга – пацієнти з повільним метаболізмом. У хворих з повільним метаболізмом концентрація препарату значно вища, що необхідно враховувати при підборі дози. Небіволол має два енантіомери: S-RRR та R-SSS. 38 % препарату виводиться із сечею, решта – з калом.

**Показання до призначення:** стенокардія в поєднанні з артеріальною гіпертензією, артеріальна гіпертензія.

**Побічні ефекти:** головний біль, запаморочення, відчуття “мурашок” на шкірі, нудота, діарея або закрепи.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Блокатори кальцієвих каналів посилюють блокаду АВ-провідності, антиаритмічні засоби I класу та аміодарон подовжують час проведення збудження по передсердях. Засоби для наркозу збільшують ризик розвитку гіпотонії.

**Схеми призначення.** Починають терапію з 2,5 мг на добу. Дорослим у середньому призначають 5 мг на добу. Хворим з нирковою недостатністю та пацієнтам зі стенокардією віком понад 65 років – 2,5 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005 г.

### Препарати та виробники небівололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Nebivololum INN	–	–
Небілет	тб. 0,005	Berlin Chemie/Menarini Group (Німеччина/Італія)

**Карведилол** – комбінований  $\alpha_1$ - та неселективний  $\beta$ -адреноблокатор, який сприятливо впливає на рівень ліпідів у плазмі крові, підвищує чутливість клітин до інсуліну, покращуючи таким чином утилізацію глюкози. Найбільш ефективний у хворих на ІХС на фоні гіперліпідемій та цукрового діабету.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину біодоступність складає 25-35 %. Властивий “ефект первинного проходження через печінку”. Максимальна концентрація досягається через 1-2 год після прийняття. Тривалість дії – 15 год. Проникає в грудне молоко. З білками плазми крові зв’язується 98 % карведилолу. Період напіввиведення – 7-11 год.

**Схеми призначення.** Початкова доза при стабільній стенокардії – 12,5 мг 2 рази на добу. Її необхідно збільшувати поступово протягом 7-14 днів. Середньотерапевтична доза – 25 мг 2 рази на добу. Максимальна (при стабільній стенокардії III-IV ФК) – 50 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 6,25; 12,5 та 25 мг.

### Лікарські форми та виробники карведилолу

Препарат	Форма випуску (мг)	Виробник
Carvedilolum INN	–	–
Дилатренд	тб. 6,25; 12,5; 25	Roche (Швейцарія)
Карведилол	тб. 2,5; 12,5; 25	Roche (Швейцарія)
Коріол	тб. 6,25; 12,5; 25	KRKA (Словенія)

**Атенолол** – кардіоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Враховуючи те, що препарат гідрофільний і не проникає через гематоенцефалічний бар’єр, він дає значно менше ускладнень з боку ЦНС (безсоння, депресії). Збільшує виживання хворих після перенесеного ІМ.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину всмоктується близько 50 % препарату. Максимальна концентрація в крові досягається через 2-4 год. Виводиться нирками (85 %). Тривалість ефекту після перорального застосування – до 24 год, після внутрішньовенного введення максимальний ефект спостерігається через 5 хв.

**Схеми призначення.** Починають лікування з дози 50 мг 1 раз на добу, поступово збільшуючи її до 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05; 0,1 г.

**Препарати та виробники атенололу**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Atenoololum INN	—	—
Апо-атенол	тб. 0,05; 0,1	Apotex (Канада)
Апо-атенол	тб. 0,05; 0,1	Sun Ventures (Канада)
Атенобене	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Ludwig Merckle (Австрія)
Атенова	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Lupin (Індія)
Атенол	тб. 0,1	Italpharmaco (Італія)
Атенолан	тб. 0,05; 0,1	Lannacher Heilmittel (Австрія)
Атенолол	тб. 0,05; 0,1	Galena/Norton Healthcare (Чехія/Великобританія)
Атенолол	тб. 0,1	ЈАКА-80 (Македонія)
Атенолол	тб. 0,05; 0,1	Pliva (Хорватія)
Атенолол	тб. 0,05; 0,1	Rompharm (США)
Атенолол-Вольф	тб., вкриті обол., 0,025; 0,05; 0,1	D-r August Wolff GmbH Go (Німеччина)
Атенолол-Нікомед	тб. 0,05; 0,1	Nycomed (Норвегія)
Атенолол-Ратіофарм-25	тб. 0,025	Ratiopharm (Німеччина)
Атенолол-Ратіофарм-50	тб. 0,05	Ratiopharm (Німеччина)
Атенолол-Ратіофарм-100	тб. 0,1	Ratiopharm (Німеччина)
Атенолол-тева	тб. 0,05; 0,1	Teva (Ізраїль)
Атеносан	тб. 0,05; 0,1	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Аткардил	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Sun Pharmaceutical (Індія)
Бетакард-100	тб. 0,1	Torrent (Індія)
Бетакард-50	тб. 0,05	Torrent (Індія)
Блокотенол	тб. 0,025; 0,05	Jenapharm (Німеччина)
Вазкотен	тб. 0,05; 0,1	Medochemie (Кіпр)
Веро-атенолол	тб. 0,05	Верофарм (Росія)
Дигнобета	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Luitpold Pharma (Німеччина)
Катенол	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Cadila Healthcare (Індія)
Коротенол-кардотабз	тб. 0,05; 0,1	Merpha (Швейцарія)
Принорм	тб. 0,025; 0,05; 0,1	ICN Galenika (Югославія)
Тенолол	тб. 0,025; 0,05; 0,1	IPCA (Індія)
Тенормін	тб. 0,1	Alcaloid (Македонія)
Тенормін	тб. 0,05; 0,1	ICN Pharma (Великобританія)
Тенормін	тб. 0,025; 0,05; 0,1	ICN Pharmaceuticals (США)
Тенормін	тб. 0,05; 0,1	Lachema (Чехія)
Тенормін	тб. 0,05; 0,1	Zeneca (Великобританія)
Тенсимін	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Unique (Індія)
Унілок	тб. 0,05; 0,1	Nycomed Dak (Данія)
Фалітонсин-50	тб. 0,05	Salutas Fahlberg-List (Німеччина)
Фалітонсин-100	тб. 0,1	Salutas Fahlberg-List (Німеччина)

**Ацебуталол** – кардіоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор, що має власну внутрішню симпатоміметичну активність. Зменшує інтенсивність і частоту нападів болю при стенокардії, не змінюючи ЧСС та хвилинного об'єму викиду.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину адсорбується на 97 %. Максимальна концентрація досягається через 3-4 год. Зв'язування з білками крові в ацебуталолу – 9-11 %. Період напіввиведення – 4-6 год. В організмі утворює фармакологічно активний метаболіт – діацетолол. 47 % ацебуталолу виводиться з організму через нирки, 53 % – через шлунково-кишковий тракт.

**Схеми призначення.** Приймають спочатку по 1/2 таблетки (100 мг) 2-3 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 200 мг 2-3 рази на добу, при потребі – 400 мг 3 рази на добу (1200 мг).

**Форми випуску:** таблетки по 0,2 г; капсули по 0,2; 0,4 г.

#### Форми випуску та виробники ацебуталолу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ацебуталол INN	–	–
Ацебуталол	тб. 0,2	Azneimittel Chemische Tempelhof (Берлін, Німеччина)
Ацекор	тб. 0,2; 0,4	Societa Industria Farmaceutica Italiana (Італія)
Сектраль	тб. 0,2	Grodziskie Zaklady Farmaceutyczne "Polfarm" (Польща)
Сектраль	тб. 0,2; 0,4; капс. 0,2; 0,4	Rhone-Poulenc Rorer (США)

**Бетаксолोल** – кардіоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності. Антиангінальний ефект при стенокардії обумовлений зниженням ЧСС та АТ. Має негативну інотропну, батмотропну, хронотропну та дромотропну дії. Інтенсивність антиангінального ефекту через 3 год після прийняття всередину 20 мг бетаксололу хворими на стенокардію приблизно дорівнює силі ефекту після прийняття 100 мг атенололу та зберігається протягом доби.

**Фармакокінетика.** Швидко і повністю (95 %) всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність – 80-90 %. Максимальна концентрація в плазмі спостерігається через 3-4 год. Зв'язування з білками крові – 50 %. Період напіввиведення – 15-20 год. В основному виводиться із сечею.

**Схеми призначення.** Препарат тривалої дії. У перші дні призначають по 2,5 мг 1-2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу (1 раз на 5-7 днів) на 2,5 мг та доводячи її до 10-20 мг на добу. Бетаксолол можна призначати 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,02 г. Під торговою назвою **менопролол** випускається фірмою "Menop Pharma" (Індія).



**Бісопролол** – селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор без внутрішньої симпатоміметичної активності. Зменшує силу, частоту серцевих скорочень та серцевий викид (механізм антиангінального ефекту) і, таким чином, потребу міокарда в кисні.

**Фармакокінетика.** Всмоктується в шлунково-кишковому тракті на 80 %. Біодоступність складає 20 %. Максимальної концентрації досягає через 2-4 год. Період напіввиведення становить 8-12 год. Метаболізується в печінці, 95 % виводиться нирками, 50 % екскретується в незміненому вигляді.

**Схеми призначення.** Починають лікування з дози 2,5 мг 1-2 рази на добу, поступово збільшуючи її (1 раз на 5-7 днів) на 2,5 мг та доводячи до 10-20 мг на добу. Препарат тривалої дії можна, як і бетаксоллол, призначати 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г.

#### Лікарські форми та виробники бетаксоллолу та бісопрололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Betaxololum INN	–	–
Бетоптик	тб. 0,02	Alcon (Швейцарія)
Bisoprololum INN	–	–
Конкор	тб. 0,005; 0,01	Merck (Німеччина)
Локрен	тб. 0,02	Sanofi-Synthelabo (Франція)

**Оксспренолол** – неселективний  $\beta$ -адреноблокатор із внутрішньою симпатоміметичною активністю. Проявляє негативні хроно- та інотропну дії, які виражені меншою мірою, ніж у пропранололу.

**Фармакокінетика.** Добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Помірно розчинний у ліпідах. У плазмі крові 80 % препарату перебуває у зв'язаному з білками крові вигляді. Період напіввиведення – 1,3-1,5 год.

**Схеми призначення.** Починають лікування з 10 мг 3 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 20 мг 3 рази на добу, а за необхідності – до 80 мг 3-4 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,02 г; таблетки ретард по 0,04; 0,08 та 0,16 г.

#### Форми випуску та виробники окспренололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Oxprenololum INN	–	–
Тразикор	тб. 0,02	Ciba-Geigy (Швейцарія)
Тразикор-80	тб. 0,08	Ciba-Geigy (Швейцарія)
Тразикор	капс. 0,02; 0,04	Chinoin (Угорщина)
Тразикор-80	тб. 0,08	Chinoin (Угорщина)
Слоу-тразикор	др. 0,16	Ciba-Geigy (Швейцарія)

**Алпренолол (аптин, алпренолол-дурулес)** – неселективний  $\beta$ -адреноблокатор із власною внутрішньою симпатоміметичною активністю. Належить до препаратів короткої дії.

**Фармакокінетика.** Біоасвоєння препарату становить 90 %. У крові на 85 % зв'язаний з білками плазми. Період напіввиведення складає 2-3 год. Активно метаболізується в печінці, 90 % алпренололу виводиться із сечею.

**Схеми призначення.** Лікування ІХС починають з дози 50 мг 3-4 рази на добу, поступово збільшуючи її до 100-150 мг 3-4 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05 г; **алпренолол-дурулес** (продовженої дії) – таблетки по 200 мг.

**Талінолол** – селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор з власною внутрішньою симпатоміметичною активністю. Належить до препаратів короткої тривалості дії. Слабо впливає на периферичні та легеневі судини.

**Фармакокінетика.** Абсорбується з кишечника на 75 %. Період напіввиведення складає близько 6-7 год.

**Схеми призначення.** Початкові дози – 0,05 г 3 рази на добу з поступовим збільшенням, при потребі, до 300-600 мг на добу в 3-4 прийоми.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 г; драже по 0,05 і 0,1 г; ампули по 5 мл (0,01 г акт. реч.).

#### Препарати та виробники талінололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Talinololum INN	–	–
Корданум-50	тб. 0,05	ASTA Medica (Німеччина)
Корданум-50	др. 0,05; амп. 5 мл (0,01 акт. реч.)	AWD (Німеччина)
Корданум-100	др. 0,1	AWD (Німеччина)

### Практичні поради при призначенні $\beta$ -адреноблокаторів хворим на стабільну стенокардію напруги

1. Починати з невеликої дози (1/2 таблетки) спочатку на ніч або перед фізичним навантаженням (залежно від часу виникнення нападу та функціонального класу: більший ФК потребує більших доз  $\beta$ -адреноблокаторів), поступово підвищуючи її до оптимальної.
2. Кратність приймання залежить від тривалості дії препарату (див. класифікацію  $\beta$ -адреноблокаторів за тривалістю дії).
3. Призначати  $\beta$ -адреноблокатори з кардіоселективною вибірковістю хворим із супровідною важкою патологією, яка є протипоказанням до приймання  $\beta$ -адреноблокаторів (бронхообструктивний синдром, декомпенсований інсулінозалежний цукровий діабет, вагітність та ін.), не варто, краще підібрати інший препарат.

4. При призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів не зменшувати ЧСС <55 за 1 хв, а систолічний АТ – <100 мм рт. ст.
5. Для тривалого лікування використовувати мінімально ефективну дозу препарату.
6. При потребі заміни одного  $\beta$ -блокатора на інший користуватись разовими еквівалентними дозами (О.М. Огороков), тобто такими, які викликають однакове зменшення ЧСС при фізичному навантаженні. Разові еквівалентні дози  $\beta$ -адреноблокаторів такі:  
пропранолол – 100 мг, атенолол – 100 мг, ацебуталол – 200 мг,  
бісопролол – 10 мг, окспренолол – 100 мг, тимолол – 10 мг.
7. Відмінити  $\beta$ -адреноблокатори слід поступово, попереджуючи виникнення синдрому “відміни”.
8. З метою призначення менших добових доз  $\beta$ -блокаторів, а отже, і зменшення кількості ускладнень та побічних ефектів, поєднувати цю групу з нітратами та сиднонімінами.

### **Синдром “відміни” при лікуванні $\beta$ -адреноблокаторами**

Раптова відміна  $\beta$ -адреноблокаторів при тривалому лікуванні може спричинити синдром “відміни”, який проявляється різким погіршенням стану хворого: виникає НС, можуть розвинути ГІМ та раптова коронарна смерть. Синдром “відміни” характеризується різким підвищенням АТ, виникненням інсультів, появою важких та фатальних порушень ритму (шлуночкові пароксизмальні аритмії).

**Механізм виникнення синдрому “відміни”.** Раптова відміна  $\beta$ -адреноблокаторів спричиняє значну  $\beta$ -адренергічну стимуляцію серця та інших органів і тканин.

Методика попередження синдрому “відміни”:

- зменшувати дозу поступово протягом двох тижнів (О.М. Огороков, 1998): в перший день добову дозу пропранололу зменшувати на 80 мг, на п'ятий – на 40 мг, на дев'ятий – на 20 мг, на тринадцятий – на 10 мг;
- при відміні  $\beta$ -адреноблокаторів збільшити дозу нітратів або сиднонімінів та обмежити фізичне навантаження;
- хворим, яким планується операція аортокоронарного шунтування, до оперативного втручання  $\beta$ -адреноблокатори не відмінити, за 2 год до операції призначити 1/2 добової дози, а 2 доби після неї призначити їх внутрішньо.

# КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ

## *Фізіологічне значення іонів кальцію*

Найбільш важливе значення іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) як внутрішнього регулятора полягає в тому, що вони забезпечують зв'язок між електричними та механічними процесами в міокарді, скелетних м'язах, гладеньком'язових клітинах.

Зростання концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  спостерігається перед активацією скоротливих білків. Більша частина позаклітинних іонів  $\text{Ca}^{2+}$  проникає через сарколему кардіоміоцитів по спеціальних каналах, які мають певну вибірковість для  $\text{Ca}^{2+}$ . Кальцієві канали відкриваються при частковій деполяризації клітинних мембран, тобто під час потенціалу дії.

Потенціалозалежні кальцієві канали слід відрізнити від рецепторозалежних кальцієвих каналів, які виявлено в мембранах гладеньких м'язів судинної стінки.

До недавнього часу розрізняли три типи потенціалозалежних кальцієвих каналів (L. Оріє, 1990):

L-тип – мембрани кардіоміоцитів, гладеньком'язові клітини судин;

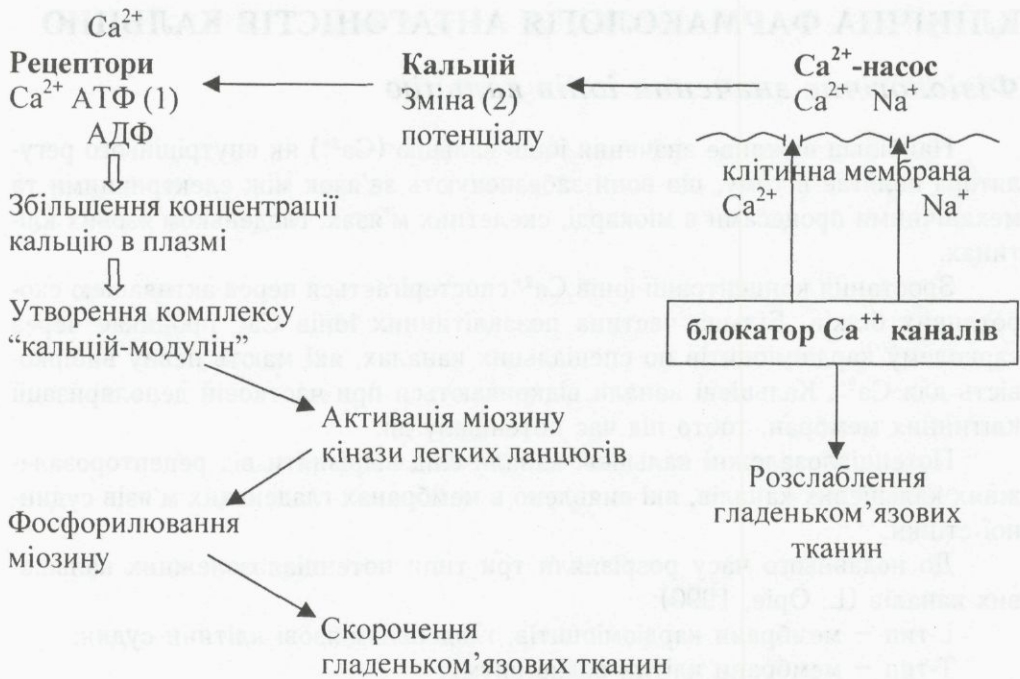
T-тип – мембрани клітин водіїв ритму;

R-тип – мембрани ендотеліальних клітин та регуляція виходу ендотелійрозслаблюючого фактора й ендотеліну.

Канали L- та T-типів уперше було виявлено в серцевому м'язі та гладенькій мускулатурі судин, а канали R(N)-типу – в мембранах нейронів. У ході подальших досліджень встановлено відмінність між каналами L-типу в м'язових клітинах (Lm-канали) та нервовій системі (Ln-канали). Виявлено новий тип кальцієвих каналів у клітинах Пуркінє мозочка – канали "P"-типу та в ендотеліальних клітинах – R-типу. Б.А. Сидоренко та Д.В. Преображенський у своєму огляді наводять 6 типів потенціалозалежних каналів: L, T, N, P, R, Q. Існує припущення, що різні типи каналів містять дискретні рецептори для різних груп антагоністів кальцієвих каналів, з чим, певною мірою, пов'язані особливості їх дії на фізіологічні процеси.

## *Механізм дії антагоністів $\text{Ca}^{2+}$ -каналів*

Антиангінальний ефект спричинений як прямою дією на коронарні судини та міокард, так і впливом на периферичну гемодинаміку. Антагоністи кальцію блокують надходження його іонів у клітину, зменшують перетворення зв'язаної з фосфатами енергії в механічну роботу, і, таким чином, здатність міокарда розвивати механічне напруження, а звідси – його скоротливість. Дія цих препаратів на стінку коронарних судин спричиняє їх дилатацію (схема 5) та зростання коронарного кровообігу, а вплив на периферичні артерії – їх розширення, зменшує периферичний опір та систолічний



*Примітка.* 1-рецептор;  
2-потенціалозалежні Ca<sup>2+</sup>-канали.

**Схема 5. Етапи скорочення гладеньком'язових тканин та механізм дії блокаторів Ca<sup>2+</sup>-каналів.**

артеріальний тиск. Завдяки цьому зростає забезпечення міокарда киснем при зменшенні потреби в ньому. Порушення синтезу проагрегантних простагландинів при застосуванні антагоністів кальцію пригнічує агрегацію тромбоцитів.

З екстракардіальних ефектів слід відмітити здатність деяких антагоністів Ca<sup>2+</sup>-каналів знижувати тиск у легеневій артерії та викликати дилатацію бронхів і шлунково-кишкового тракту. Антагоністи кальцію проявляють позитивний вплив і на ниркову гемодинаміку. Вони, а особливо дигідропіридини, значно зменшують нирковий судинний опір, що сприяє збільшенню ниркового кровообігу та швидкості клубочкової фільтрації.

## Класифікація антагоністів $CA^{2+}$ -каналів

Група (тканинна селективність)	Перше покоління	Друге покоління		Третє покоління
		нові форми (IIa)	нові хімічні сполуки (IIb)	
Дигідропіридини (артерії>серце)	Ніфедипін Нікардипін	Ніфедипін SR/GITS Фелодипін ER* Нікардипін SR	Бенідипін Ісрадипін Манідипін Нілвадипін Німодипін Нісолдипін Нітрендипін	Амлодипін Лацидипін
Бензодіазепіни (артерії=серце)	Дилтіазем	Дилтіазем SR	—	—
Фенілалкіламіни (артерії<серце)	Верапаміл	Верапаміл SR	Галопаміл	—
Фенілалкіламіни/б ензимідазоліни (артерії>серце)	Мібефра- дил**	—	—	—

- Примітки: 1. \* – фелодипін може належати до препаратів класу IIa або IIb.  
 2. \*\* – хоча мібефрадил є першим представником хімічного класу і тому належить до препаратів першого покоління, його фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості нагадують препарати третього покоління. Зараз продовжуються дослідження, які повинні уточнити його місце в лікуванні гіпертензії порівняно з доступними у даний час антагоністами кальцію.  
 3. ER – extended release (тривале вивільнення);  
 SR – slow releasing (ті, які повільно вивільнюються);  
 GITS – gastrointestinal therapeutic system (шлунково-кишкова терапевтична система).

### Фармакологічні властивості антагоністів кальцію

Основні серцево-судинні ефекти антагоністів кальцію зумовлені інактивацією потенціалозалежних кальцієвих каналів L-типу в мембранах спеціалізованих клітин синусового та АВ-вузлів, кардіоміоцитів та гладеньком'язових клітин. Тому всі без винятку антагоністи L-типу мають негативну хроно-, дромо- та інотропну дії, а також знижують системний та легеневий АТ.

## Порівняльна характеристика основних серцево-судинних ефектів антагоністів кальцію першого покоління

Групи антагоністів кальцію		Фенілалкіламіни (верапаміл)	Бензодіазепіни (дилтіазем)	Дигідропіридини (ніфедипін)
Серце	Скоротливість	↓	↓	↔
	АВ-провідність	↓	↓	↔
	Частота серцевих скорочень	↓↓	↓	↑
Судини	Коронарна вазодилатація	↑	↑	↑↑
	Периферична вазодилатація	↑	↑	↑↑
Нейрогормональна стимуляція		↔	↔	↑

Примітка. ↑, ↑↑ – посилення, збільшення;  
 ↓, ↓↓ – послаблення, зменшення.

Препарати цієї групи не мають селективної тканинної специфічності. Наприклад, ніфедипін є сильним артеріальним вазодилатором, верапаміл пригнічує функцію синусового вузла, але більшою мірою впливає на АВ-провідність та скоротливість міокарда, дилтіазем здатний розширяти артерії, але також діє на міокард та провідну систему серця.

Верапаміл, дилтіазем та ніфедипін, знижуючи АТ, стимулюють симпато-адреналову систему, що проявляється достовірним зростанням плазмової концентрації норадреналіну. Рефлекторна тахікардія спостерігається лише при лікуванні ніфедипіном, що пояснюють присутністю у верапамілу та дилтіазему антиадреналової активності. Антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду стимулюють ренін-ангіотензинову систему. Верапаміл, а також амлодипін, не збільшують плазмової активності реніну. Амлодипін – антагоніст кальцію, який не викликає небажаної активації симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем.

## **Фармакологічні особливості антагоністів кальцію**

1. Зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка при тривалому призначенні антагоністів кальцію у хворих на гіпертонічну хворобу описаний в багатьох клінічних дослідженнях.
2. Нефропротекторна дія. В її основі лежать такі ефекти:
  - а) зниження системного АТ та ниркового перфузійного тиску у хворих з артеріальною гіпертензією;
  - б) розширення ниркових артерій та артеріол;
  - в) зростання швидкості клубочкової фільтрації;
  - г) помірна натрійуретична дія.
3. Антиатерогенна дія антагоністів кальцію менша, ніж у гіполіпідемічних препаратів, проте комбіноване їх застосування може виявитись корисним для хворих на ІХС та гіпертонічну хворобу (B. Davis et al., 1996).

## **Фармакокінетичні особливості антагоністів кальцію**

Антагоністи кальцієвих каналів завдяки своїй ліпофільності добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (90-100 %) та мають єдиний шлях виведення – через печінку, де вони метаболізуються до неактивних метаболітів. При захворюваннях печінки їх виведення з організму сповільнюється. Метаболізмом у печінці пояснюється безпечність використання препаратів при гострій та хронічній нирковій недостатності.

Між групами антагоністів кальцію існують значні відмінності в ряді важливих фармакологічних параметрів:

- 1) біодоступність;
- 2) різний період напіввиведення з плазми ( $T_{1/2}$ );
- 3) час досягнення максимальних концентрацій у плазмі крові;
- 4) об'єм перерозподілу;
- 5) ступінь зв'язку з альбумінами та іншими білками плазми.

Найбільша біодоступність у амлодипіну (60-80 %), найменша – в нісодипіну (4-8 %).

Показник  $T_{1/2}$ , який значною мірою визначає тривалість дії препарату, найбільший у амлодипіну, причому у хворих на гіпертонічну хворобу він вищий, ніж у хворих з нормальним АТ.

Верапаміл, дилтіазем та ніфедипін мають короткі періоди напіввиведення, у зв'язку з чим їх необхідно призначати 3-4 рази на день.

Об'єм розподілу найбільший у амлодипіну – антагоніста кальцієвих каналів з найбільш тривалою дією.

Досягнення максимальної концентрації препарату в крові дозволяє передбачити час початку його ефективної дії. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові після прийняття препарату в середньому найменший у ніфедипіну (20-40 хв) та нікардипіну (60 хв), а найбільший у амло-



дипіну (6-12 год). Концентрація амлодипіну досягає рівноваги лише через 6-7 тижнів.

### **Взаємодія з іншими лікарськими препаратами**

При поєднанні антагоністів кальцію з  $\beta$ -адреноблокаторами можуть посилюватись брадикардія та порушення АВ-провідності. Гіпотензивні засоби та діуретики посилюють гіпотензивний ефект. Спостерігається виражена вазодилатація при комбінації антагоністів кальцію з  $\alpha$ -адреноблокаторами або прямими вазодилаторами (гідралазин, магнію сульфат). Антагоністи кальцієвих каналів підвищують концентрацію дигоксину в плазмі крові, особливо це стосується верапамілу (на 60-90 %) та нітрендипіну (на 100 %).

Слід відмітити те, що з дигоксином не взаємодіє амлодипін, ефективність якого доведена у хворих із СН III-IV ФК неішемічної етіології. Добре вивчено вплив на фармакокінетичні параметри антагоністів кальцію медикаментів, які діють на активність мікосомальних ферментів печінки. Так, індуктори печінкових ферментів (карбамазепін, барбітурати, рифампіцин) сприяють збільшенню кліренсу антагоністів кальцію, що спричиняє послаблення їх ефекту. Інгібітори печінкових ферментів (хлорпромазин, циметидин), навпаки, сповільнюють метаболізм антагоністів кальцію, потенціюючи таким чином їх дію.

Заслужують на увагу повідомлення про те, що препарати вітаміну D послаблюють серцево-судинні ефекти антагоністів кальцію, а при поєднаному призначенні з теофіліном зростає кількість його токсичних побічних ускладнень.

**$\beta$ -адреноблокатори та нітрати.** Таке поєднання вважають доцільним, оскільки воно нівелює протилежні ефекти препаратів, зменшує потребу міокарда в кисні та вираження побічних ефектів.

**$\beta$ -адреноблокатори та ніфедипін.** При вказаному поєднанні не проявляється тахікардія, характерна для ніфедипіну, зростає толерантність хворих до фізичного навантаження.

**$\beta$ -адреноблокатори та верапаміл.** Це поєднання при внутрішньовенному введенні протипоказане через одночасну пригнічувальну дію на провідну систему серця та скоротливість міокарда. Є повідомлення про позитивні результати такої комбінації при пероральному прийманні обох препаратів, але під строгим моніторним контролем.

**Нітрати та ніфедипін.** Застосування можливе при використанні невеликих доз препаратів, оскільки навіть середньотерапевтичні дози можуть спричинити колапс та тахікардію.

**Нітрати та верапаміл.** При цьому поєднанні спостерігається гемодинамічна корекція протилежно спрямованих впливів на ЧСС та скоротливість міокарда. Антиангінальний ефект потенціюється.

**Показання до призначення:** стабільна стенокардія напруги I-IV ФК, вазоспастична (варіантна) стенокардія Принцметала, симптоматична артеріальна

гіпертензія при захворюваннях нирок, гіпертонічна хвороба, симптоматична гіпертензія при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також:

- середній та похилий вік;
- низький рівень реніну;
- ізольована систолічна гіпертензія;
- цукровий діабет;
- ураження паренхіми нирок;
- ІХС;
- дисліпідемія;
- негроїдна раса;
- суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія (крім дигідропіридинових);
- порушення мозкового та периферичного кровообігу.

### **Абсолютні протипоказання до призначення антагоністів кальцію**

Вагітність (перший триместр) і грудне вигодовування, артеріальна гіпотонія (систолічний АТ нижчий 90 мм рт. ст.), ГІМ (перші 1-2 тижні), систолічна дисфункція лівого шлуночка (клінічні й рентгенологічні ознаки застою в легенях, ФВ лівого шлуночка менша 35-40 %), тяжкий аортальний стеноз, СССВ, АВ-блокада II-III ст., мерехтлива аритмія при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта з антероградним проведенням по додаткових шляхах, геморагічний інсульт у хворих з підозрою на порушення гемостазу.

### **Відносні протипоказання до призначення антагоністів кальцію**

Верапаміл, дилтіазем	Ніфедипін, нікардипін, нітрендипін, фелодипін
Вагітність (пізні терміни)	Вагітність (пізні терміни)
Цироз печінки	Цироз печінки
Синусова брадикардія (менша 50 уд./хв)	Нестабільна стенокардія
Комбінація з β-адреноблокаторами (особливо при внутрішньовенному введенні), аміодароном, хінідином, дизопірамідом, етацизином, пропafenоном, празозином, магнію сульфатом та ін.	Гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженою обструкцією. Комбінація з празозином, нітра- тами, магнію сульфатом та ін.

### **Побічні ефекти антагоністів кальцію**

Головний біль, припливи, почервоніння окремих частин тіла, периферичні набряки, тахікардія (для дигідропіридинових), брадикардія, блокади серця (для верапамілу та дилтіазему), гіпотензія, слабкість, диспепсія, закрепи (для верапамілу), гіперплазія ясен.

## **Пролонговані форми антагоністів кальцію**

Для позначення пролонгованих форм використовують такі терміни:

retard – ретард (пролонгований),

CD – controlled delivery (контрольоване доставлення),

CR – controlled release (контрольоване вивільнення),

CC – coat core (вкритий оболонкою),

LA – long-acting (тривалодіючий),

Lp – liberation prolongee (подовжене вивільнення),

SRO – sustained release oral (подовжене вивільнення в ротовій порожнині).

## **ПОХІДНІ ФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ (підгрупа верапамілу)**

**Верапаміл** – основний представник, викликає розширення коронарних судин, збільшує коронарний кровотік, знижує потребу міокарда в кисні, має виражену негативну інотропну дію, зменшує ЧСС. Суттєво пригнічує автоматизм синоаурикулярного вузла та АВ-провідність. Завдяки цій властивості препарат призначають для лікування суправентрикулярних порушень серцевого ритму. Належить до антиаритмічних засобів IV групи. Має незначні натрійуретичну та діуретичну дії за рахунок зниження каналцевої реабсорбції.

Верапаміл є препаратом вибору для лікування варіантної (вазоспастичної) стенокардії Принцметала, стенокардії напруги та при їх поєднанні з суправентрикулярними порушеннями ритму.

**Механізм дії.** Блокує як активовані, так і “закриті” (перешкоджає їх активації) кальцієві канали. Локалізується на внутрішній поверхні мембрани, більш ефективно атакує канали деполяризованої мембрани. Внаслідок вкорочення часу відкриття кальцієвого каналу значно зменшується трансмембранний кальцієвий потік. Пригнічує синоатріальну та АВ-провідність, агрегацію тромбоцитів, має натрійуретичну та діуретичну дії.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується при прийманні всередину. Пік концентрації в крові спостерігається через 1-3 год. При внутрішньовенному введенні максимальний гіпотензивний ефект розвивається через 5 хв. Період напіввиведення змінюється від 2,5 до 7,5 год, в середньому близько 5 год. Дія препарату при вживанні всередину починається через 1 год, досягає максимуму через 2 год та триває 6 год. Метаболіти виводяться нирками та через кишечник.

**Показання до призначення:** профілактика нападів стенокардії (в тому числі вазоспастичної), поєднання стенокардії і надшлуночкових аритмій. Треба підкреслити, що ефективність верапамілу при стенокардії нижча, ніж дилтіазему.

### **Протипоказання:**

**абсолютні:** брадикардія (ЧСС – 55 за 1 хв), СССВ, кардіогенний шок, АВ-блокада II-III ст., синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, гіпотонія, хронічна СН ІБ-III стадій, підвищена чутливість до препарату;

**відносні:** цироз печінки, пізні терміни вагітності, лактація (коли очікуваний позитивний ефект переважає можливий негативний вплив на плід або дитину).

**Побічні ефекти:** закрепи, запаморочення, головний біль, загальмованість, підвищена втомлюваність, брадикардія, АВ-блокади, гіпотонія, ознаки СН. Алергічні реакції у вигляді висипки на шкірі, свербіж. Верапаміл може викликати транзиторне підвищення в крові рівня печінкових трансаміназ.

**Схеми призначення.** Початкова доза повинна бути найменшою – 40 мг 3 рази на добу, при потребі її поступово підвищують до 80 мг 3 рази на добу, досягаючи добової дози 240-480 мг. Дозу препарату збільшують кожні 2-3 дні, оскільки антиангінальний ефект до цього часу вже встигає проявитись.

Всередину призначають препарат по 0,04-0,08 г 3-4 рази на добу. За необхідності разову дозу можна збільшити до 0,12-0,16 г. Добова доза не повинна перевищувати 0,48-0,96 г. Толерантність при використанні верапамілу не розвивається.

### **Призначення ретардних форм верапамілу:**

- *верапаміл-ретард* – 240 мг по 1/2-1 таблетці ввечері (або 2 рази на добу);
- *верапаміл-Ратіофарм* – по 120-240 мг 1-2 рази на добу (необхідно повільно зменшувати дозу, можливий розвиток синдрому “відміни”;
- *верапабене* – по 120 мг 2 рази на добу під час або після їди, запиваючи невеликою кількістю води.

**Форми випуску:** таблетки по 0,04-0,08-0,12 г в упаковці по 30 та 100 штук; 0,5 та 0,25 % розчин в ампулах по 2 мл (5 мг) в упаковці по 5 ампул; ампули по 2 мл (0,12 г акт. реч.); таблетки пролонгованої дії (ізоптин SR-slow releasing, що повільно вивільнюється) по 0,12 та 0,24 г.

### **Лікарські форми та виробники верапамілу короткої дії**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Verapamilum INN	–	–
Ацупаміл	тб. 0,04	Jenapharm (Німеччина)
Верапаміл	др. 0,04	Alcaloid (Македонія)
Верапаміл	тб. 0,04	D-r August Wolff GmbH Go (Німеччина)

Продовження табл.

1	2	3
Верапаміл	тб. обд. 0,04	Неторфарм (Югославія)
Верапаміл	тб. обд. 0,04	Акрихін ОАО (Росія)
Верапаміл-гідрохлорид-Дарниця	амп. 0,25 % – 2 мл	Дарниця (Україна)
Веро-верапаміл	тб., вкриті обол., 0,08	Верофарм (Росія)
Ізоптин	амп. 0,25 % – 2 мл	Knoll (Німеччина)
Ісоптин	тб. 0,04; амп. 0,25 % – 2 мл	German Remedies (Індія)
Калан	тб. 0,04	Searle (США)
Лекоптин	др. 0,04; амп. 0,25 % – 2 мл	Lek (Словенія)
Мівал	тб. обд. 0,04	Mir Pharmaceutical (США)
Фалікард	амп. 2 мл (0,12 г акт. реч.); др. 0,04	Salutas Fahlberg-List (Німеччина)
Фелікард	тб. обд. 0,04; амп. 0,25 і 0,5 % – 2 мл	AWD (Німеччина)
Фіноптин	тб. 0,04	Orion Pharma (Фінляндія)
Фламон	амп. 0,25 % – 2 мл	Merka (Швейцарія)
Фламон 40 лактат	тб. 0,04	Merka (Швейцарія)

#### Пролонговані форми та виробники верапамілу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Азупаміл-240	капс. 0,24	Azupharma (Німеччина)
Верапабене	тб. 0,08; 0,12	Ludwig Merckle (Австрія)
Верапаміл	др. 0,08	Alcaloid (Македонія)
Верапаміл	тб. 0,08; 0,12	Belupo (Хорватія)
Верапаміл	тб. 0,08	Chinoïn (Угорщина)
Верапаміл	тб., др. 0,08; 0,12	D-r August Wolff GmbH Go (Німеччина)
Верапаміл	др. 0,08; 0,12	Неторфарм (Югославія)
Верапаміл	др. 0,08	Јака-80 (Македонія)
Верапаміл	тб. 0,08; 0,12	Norton Healthcare (Великобританія)
Верапаміл	тб. 0,08; 0,12	Searle (США)
Верапаміл	тб. 0,08	Weimer-Pharma (Німеччина)
Верапаміл	тб. обд. 0,08	Акрихін (Росія)
Верапаміл-ретард-Ратіофарм	тб. 0,24	Ratiopharm (Німеччина)
Верапаміл-Ратіофарм	тб. 0,08; 0,12	Ratiopharm (Німеччина)
Верапаміл-ретард	тб. 0,24	Alcaloid (Македонія)
Верапамілу гідрохлорид	тб. 0,08	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Верогалід ER-240 мг	тб., вкриті обол., 0,24	Galena/Norton Healthcare Ltd. (Чехія/Великобританія)

Продовження табл.

1	2	3
Верогексал	тб. 0,08	Merpha (Швейцарія)
Ізоптин SR	капс. 0,12; 0,24	Knoll BASF Pharma (Німеччина)
Калан	тб. 0,08; 0,12	Searle (США)
Лекоптин	тб. 0,08; 0,12; 0,24	Lek (Словенія)
Мівал	тб. 0,08	Акріхін (Росія)
Фалікард	др. 0,08; фільм. тб. ретард 0,12	Salutas Fahlberg-List (Німеччина)
Фалікард-лонг	капс. 0,18	АСТА Медика ООО (Німеччина)
Фалікард-лонг	капс. ретард 0,18	Salutas Fahlberg-List (Німеччина)
Фіноптин	тб. 0,08; 0,12	Orion Pharma International (Фінляндія)
Фіноптин-депо	тб. 0,2	Orion Pharma International (Фінляндія)
Фламон 80 лактат	тб. 0,08	Merpha (Швейцарія)
Фламон 240 SR	тб. 0,24	Merpha (Швейцарія)

**Аніпаміл** має більшу тривалість дії (до 36 год), не впливає на АВ-провідність. Це робить його безпечним в лікуванні хворих з АВ-блокадами I ст., ІХС та гіпертонічною хворобою. Призначають 1 раз на добу.

**Феліпаміл** належить до групи препаратів – інгібіторів синусового вузла. Має більш вибіркочу брадикардитичну дію на синоаурикулярний вузол, не знижує АТ та скоротливість міокарда. Можливе застосування фаліпамілу при лікуванні стенокардії напруги у хворих з гіпотонією та систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

**Тіапаміл** У 10 разів слабший від верапамілу, блокує  $Na^+$ -канали, що визначає його використання при шлуночкових аритміях.

**Галопамілу гідрохлорид** – на відміну від верапамілу, який призначають 3-4 рази на добу, даний препарат призначають по 0,05 г 2-3 рази на добу (див. розділ “Медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії”).

#### Препарати галопамілу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Galloramilum INN	–	–
Прокорум	тб. 0,05	Knoll (Німеччина)
Прокорум-ретард	тб. 0,1	Knoll (Німеччина)

Винайдено ряд нових похідних групи фенілалкіламінів: **девапаміл**, **ду-ропаміл**, **реніпаміл**, **тиропаміл**.

## ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ (підгрупа дилтіазему)

Основний представник – *дилтіазем*.

**Дилтіазем** – антагоніст кальцієвих каналів, який має властивість знижувати збудливість АВ-вузла, зменшувати ЧСС. Внаслідок дилатації коронарних судин покращує колатеральний кровообіг. Як правило, препарат у малих дозах не впливає на нормальний АТ, а при артеріальній гіпертензії знижує як систолічний, так і діастолічний тиск.

У здорових людей не виявлено суттєвого впливу дилтіазему на нирковий плазмотік та клубочкову фільтрацію, на відміну від пацієнтів з артеріальною гіпертензією, в яких препарат покращував перфузію нирок і тим самим попереджував їх пошкодження.

За наявності супровідної стенокардії дилтіазем-ретард доцільно призначати 1 раз на добу перед сном.

У хворих похилого віку антиангінальний ефект більш виражений за рахунок зниження кліренсу та збільшення періоду напівжиття дилтіазему.

**Механізм дії.** Дилтіазем є блокатором L-(повільних) потенціалозалежних кальцієвих каналів, котрі розміщені переважно в кардіоміоцитах, клітинах АВ-вузла, гладеньком'язових клітинах судин, клітинах юкстагломерулярного апарату, клубочкового шару надниркових залоз, в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози.

Зв'язуючись з D-сегментом  $\alpha_1$ -субодиниці L-кальцієвого каналу, дилтіазем блокує вхід  $\text{Ca}^{++}$  у клітину, що сприяє розслабленню гладеньком'язових клітин, зменшенню сили скорочення кардіоміоцитів та швидкості проведення електричного імпульсу по провідній системі серця, пригніченню активності водіїв ритму, зменшенню вивільнення реніну та інсуліну, блокуванню секреції альдостерону, викликаного ангіотензином II. Клінічно це проявляється периферичним вазодилатуючим, антиангінальним та антиаритмічним ефектами. При цьому антиаритмічна дія тим більше виражена, чим вища ЧСС, оскільки дилтіазем разом із верапамілом характеризується частотозалежною взаємодією з L-каналами: чим вища частота, тим довше залишаються відкритими канали, тим в більшій кількості препарат досягає ділянок зв'язування.

В останніх роботах (Ю.Н. Сіренко, А.Д. Радченко, 2001) відмічаються натрійуретична активність дилтіазему, його властивість блокувати ендотелінозалежну вазоконстрикцію в нирках та агрегацію тромбоцитів у хворих з артеріальною гіпертензією. Крім цього, в ході експерименту встановлено, що дилтіазем та верапаміл у щурів зі спонтанною гіпертензією посилюють вивільнення допаміну в ЦНС, що, ймовірно, є одним з його гіпотензивних механізмів.

**Фармакокінетика.** Після введення всередину дилтіазем на 80 % зв'язується з білками плазми. При надходженні в печінку зазнає O-діацетилування та N-диметильовання з наступним O-диметильованням. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 2-3 год. Період напіввиведення при

однократному застосуванні – 4 год, при повторному він збільшується до 8 год, що, ймовірно, можна пояснити насиченням шляхів біотрансформації.

Препарат починає діяти через 30-60 хв після введення, максимальний ефект спостерігається через 3 год, при систематичному прийманні стабільний антигіпертензивний ефект виявляють через 2-4 тижні.

Виводиться у вигляді неактивних метаболітів з жовчю (60 %) та сечею (40 %).

**Показання до призначення:** ІХС (стабільна стенокардія напруги, вазоспастична стенокардія).

**Противоказання:**

**абсолютні:** підвищена чутливість до дилтіазему, ІМ із зубцем Q, кардіогенний шок, СН, СССВ, синоаурикулярна та АВ-блокади II-III ст. (за винятком хворих з імплантованим водієм ритму); гіпотензія (сistolічний АТ нижчий за 90 мм рт. ст.), брадикардія (ЧСС менша за 55 за 1 хв), вагітність та грудне вигодовування;

**відносні:** АВ-блокада I ст., синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, помірна артеріальна гіпотензія (малі дози).

**Побічні ефекти.** Препарат в основному переноситься добре. Рідко можуть виникати втомлюваність, запаморочення, головний біль, висипка на шкірі, набряки на нижніх кінцівках. Дилтіазем може вплинути на результати функціональних тестів печінки, викликати гепатит та гіперплазію ясен.

**Схеми призначення.** Максимальна добова доза при лікуванні стенокардії – 360 мг. Як правило, призначають дилтіазем 1-2 рази на добу. Дози 90 мг на добу буває достатньо, щоб збільшити толерантність хворого до фізичного навантаження. При стенокардії Принцметала самопочуття покращується після двотижневого лікування. Середньотерапевтична доза дилтіазему – 120 мг 2 рази на добу.

**Призначення пролонгованих форм дилтіазему:**

- *діакордин-60* – по 1-2 таблетки 3 рази на добу;
- *діакордин 90 ретард* – по 1-2 таблетки 2 рази на добу;
- *діакордин 120 ретард* – по 1 таблетці 2 рази на добу.

Таблетки ретард не ділять, ковтають цілими, запиваючи помірною кількістю води. Відмінити їх слід поступово, можливий розвиток синдрому “відміни”.

**Форми випуску:** таблетки по 0,03 г; ампули по 0,025 г; таблетки пролонгованої дії по 0,06; 0,09; 0,12 та 0,3 г.

**Пролонговані форми дилтіазему та їх фармакологічні особливості**

Препарат	Система вивільнення в кишечнику, тривалість дії, частота призначень на добу
1	2
Дилтіазем SR	Розчинна: капсула вкрита товстим шаром фармакологічно активної речовини, яка розчиняється протягом 3-12 год у шлунково-кишковому тракті; 2 рази на добу



Продовження табл.

1	2
Дилтіазем CD	Дифузійна: водозалежний процес. Капсула містить великі та малі гранули активної речовини. До 12 год вивільнюються малі гранули, ще через 12 год – великі; 1 раз на добу
Дилтіазем XR	Розчинна: наповнювач капсули набухає в кишечнику та витискає його в просвіт; 3-4 таблетки дилтіазему (60 мг) протягом 24 год; 1 раз на добу

### Форми випуску та виробники дилтіазему

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Diltiazemum INN	–	–
Алдизем	тб. 0,06; 0,09	Alcaloid (Македонія)
Алдизем РР	капс. 0,18	Berlin Chemie (Німеччина)
Алтіазем	капс. 0,18	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Ruinite s.r.l. (Італія)
Ангізем	тб. 0,03; 0,06	Sun Pharmaceutical (Індія)
Блокальцин-60	тб. 0,06	Lachema (Чеська Республіка)
Блокальцин 90 ретард	тб. 0,09	Lachema (Чеська Республіка)
Гербесер	тб. 0,03; 0,06	Tanabe (Японія)
Дилакор	капс. 0,24	Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceutical INC (Франція)
Дилей Тіазим	капс. ретард 0,09; 0,12	Amoun (Єгипет)
Дилзем	фл. 0,01 сух. реч.+2 мл води для ін'єкцій; фл. 0,025 сух. реч.+5 мл води для ін'єкцій	Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Дилзем	тб. 0,03; 0,06; тб. ретард 0,09	Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Дилзикардин-120	капс. 0,12	Azupharma (Німеччина)
Дилкардія	тб. 0,06; 0,09	Uniqe Pharmaceutical Laboratories (Індія)
Дилтагексал	тб. 0,09	Hexal (Німеччина)
Дилтизем	тб. 0,06	Mustafa Nevzat Pas Sanayi AG (Турція)
Дилтіазем	тб. 0,06; 0,09	Pliva (Хорватія)
Дилтіазем SR	капс. рет. 0,09; 0,12	Amoun (Єгипет)
Дилтіазем-Ланнахер	тб. 0,09; 0,18	Lannacher Heifmittel (Австрія)
Дилтіазем-Тева	тб. 0,03; 0,06; тб. ретард 0,18	Teva (Ізраїль)
Дилтіазем-Ратіофарм	тб. 0,03; 0,06	Ratiopharm (Німеччина)
Дилтіазем-ретард	тб. 0,09	Концерн "Стирол" (Україна)
Дилтіазему гідрохлорид	тб. 0,06; 0,09	MIR Pharmaceutical (США)

1	2	3
Дилтіазему гідрохлорид	тб. 0,06	Norton Healthcare Galena (Великобританія)
Дильрен	капс. 0,03; 0,06	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Діазем	тб. 0,03; 0,06	Medochemie (Кіпр)
Діакордин	тб. 0,06; тб. ретард 0,09 вкриті обол.,	Chemapol (Чехія)
Діакордин 60	тб. 0,06	Lachema (Чеська Республіка)
Діакордин 90 ретард	тб. 0,09	Lachema (Чеська Республіка)
Діакордин 120 ретард	тб. 0,12	Lachema (Чеська Республіка)
Кардил	тб. 0,06; 0,12	Orion Pharma (Фінляндія)
Кортіазем ретард	тб. ретард 0,09	Hemopharm (Югославія) Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Тилдем	тб. 0,06	Laboratories Synthelabo (Франція)

**Комбіноване застосування.** Можливим та сприятливим є поєднання дилтіазему та нітрогліцерину або нітратів пролонгованої дії. Одночасне використання разом із  $\beta$ -блокаторами, антиаритмічними засобами, серцевими глікозидами може викликати розвиток блокади, СН, гіпотензії, брадикардії.

**Передозування:** виражена гіпотензія, тахікардія або брадикардія, СН, АВ-блокади.

**Лікування передозування:** атропін, ізопротеренол, допамін або добутамін, діуретики, при АВ-блокадах – кардіостимулятори.

**Реталзем (дилтіазему резинат)** – нова форма випуску з поступовим вивільненням активної речовини.

**Схеми призначення.** 1 капсула 2 рази на добу. Підтримуюча терапія – 1 капсула на добу.

**Форма випуску:** капсули по 0,18 г. Виробник – Berlin Chemie / Menarini Group (Німеччина).

**Клентіазем** – похідна бензодіазепіну, препарат виявився в 4 рази сильнішим, ніж дилтіазем, а його антиангінальний ефект – більш тривалим.

**Кардизем SR** – препарат діє протягом 12 год. Виробник – Marion (США).

**Кардизем CD** – препарат діє 24 год. Виробник – Marion (США).

## ПОХІДНІ ДИГІДРОПІРИДИНІВ (підгрупа ніфедипіну)

Основний представник – *ніфедипін*.

Для тривалої монотерапії стенокардії ці препарати (ніфедипін, нісолдипін, нікардипін) виявились малопродатними через їх властивість значно активувати симпато-адреналову систему, проявляючи таким чином проішемічну дію. Крім цього, при систематичному прийманні ніфедипіну у хворих розвивається повна толерантність до ефекту препарату. Для покращання переносимості та попередження небажаних ефектів доцільно комбінувати його з  $\beta$ -адреноблокаторами. В останні роки все більше поширення отримують дигідропіридини II та III поколінь, яких відрізняють від ніфедипіну триваліша дія та менш виражений негативний інотропний ефект. Дигідропіридини II покоління вибірково впливають на тонус судин, тому вони практично не змінюють скоротливу здатність міокарда та АВ- провідність.

**Особливості фармакологічної дії.** Активний системний артеріальний дилататор, має незначну негативну інотропну дію, блокує агрегацію тромбоцитів.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину швидко та повністю всмоктується. Біодоступність усіх лікарських форм складає 40-60 %, оскільки має місце "ефект першого проходження через печінку". Час досягнення максимальної концентрації залежить від лікарської форми. З білками плазми зв'язується на 90 %. При внутрішньовенному введенні  $T_{1/2}$  складає 3,6 год. Після прийняття всередину максимальна концентрація в плазмі спостерігається через 30 хв,  $T_{1/2}$  – 2-4 год. Близько 80 % препарату виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів та приблизно 15 % – з фекаліями. У незначній кількості проникає через гематоенцефалічний бар'єр, виділяється з грудним молоком. У хворих з порушенням функції печінки знижує загальний кліренс та збільшує  $T_{1/2}$ . Час настання та тривалість гемодинамічного ефекту залежать від лікарської форми. При прийманні всередину капсул дія починається через 30-60 хв (пережовування прискорює ефект) та триває 4-6 год, при сублінгвальному прийманні – настає через 5-10 хв та сягає максимуму через 15-45 хв. При застосуванні таблеток з двофазним вивільненням початок дії спостерігається через 10-15 хв та триває 21 год. Тривале лікування протягом 2-3 місяців супроводжується розвитком толерантності. Зниження тиску в легеневій артерії має позитивний вплив на центральну гемодинаміку.

**Показання до призначення:** поєднання стабільної стенокардії напруги з вираженою синусовою брадикардією (ЧСС – 50-55 за 1 хв) та артеріальною гіпертензією, поєднання стабільної стенокардії напруги із СССВ та артеріальною гіпертензією, поєднання стенокардії з АВ-блокадою I-II ст. і супровідною гіпертензією.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату, ГІМ, кардіогенний шок, аортальний стеноз, СН у стадії декомпенсації, артеріальна

## Період напіввиведення і тривалість дії похідних дигідропіридину

Категорія препаратів	Можливі побічні ефекти	Препарат	Час максимального ефекту	Час півжиття	Тривалість дії
Короткої дії (приймання 3 рази на добу)	Рефлекторна адренергічна стимуляція	Ніфедипін Нікардипін (капс.)	0,5 год	4 год	20 хв-6 год
Середньої дії (приймання 2 рази на добу)	Незначна адренергічна стимуляція	Нікардипін SR	1-4 год	9 год	20 хв-8 год
		Ісрадипін	1-5 год	8 год	2-12 год
Ультрардовгої дії (приймання 1 раз на добу)	Мінімальна адренергічна стимуляція	Амлодипін	6-12 год	30-50 год	24 год
		Фелодипін	2,5-5 год	4-17 год	24 год
		Ніфедипін XL	6 год	11-16 год	24 год

гіпотензія, тахікардія, вагітність, лактація (відмовитись від грудного вигодовування).

**Побічні ефекти:** головний біль, запаморочення, відчуття втоми, парестезії, тремор, порушення зору і міалгії, гіперемія обличчя, артеріальна гіпотензія, тахікардія, набряки гомілок, нудота, печія, діарея, алергічні реакції (свербіж шкіри, кропив'янка); рідко – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення активності трансаміназ; поодинокі випадки в старшому віці гінекомастії та гіперплазії ясен; при внутрішньовенному введенні – печія в місці ін'єкції; не рекомендується керувати автомобілем, оскільки препарат зменшує швидкість психічних і рухових реакцій.

**Схема призначення.** Ніфедипін-ретард – по 30-60 мг 1-2 рази на добу. При потребі відмінити, поступово зменшуючи дозу, може розвинути синдром “відміни”.

**Форми випуску:** таблетки по 0,01 г; ретардові форми: таблетки по 0,02; 0,03; 0,04; 0,06 г; ультраретардові: таблетки по 0,04 г.

**Комбіноване застосування:** підвищує активність теофіліну, зменшує нирковий кліренс дигоксину. Нітрати,  $\beta$ -блокатори, діуретики, трициклічні антидепресанти посилюють гіпотензивний ефект. Циметидин та ранітидин підвищують рівень ніфедипіну в плазмі. Фенобарбітал підвищує ефект. При комбінованому застосуванні ніфедипіну та дифеніну рівень дифеніну в крові зростає.

**Передозування:** різка брадиаритмія, артеріальна гіпотонія, у важких випадках – колапс, сповільнення провідності.

**Лікування передозування:** введення норадреналіну, внутрішньовенне введення кальцію хлориду або кальцію глюконату, розчину атропіну.

### Нові форми ніфедипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Nifedipinum INN	–	–
Адалат	капс. 0,01; р-н 0,01 % для інфузій у фл. по 50 мл: розчин для в/коронарного введення у шприцах на 2 мл (0,2 мг); 0,012 % – 2 і 10 мл	Bayer (Німеччина)
Адалат СЛ	тб. ретард 0,02; фл. 0,01 % – 50,0; шприц 0,01 % – 2,0	Bayer (Німеччина)
Веро-Ніфедипін	тб. 0,01	Верофарм (Росія)
Депін-Е	капс. 0,01; тб. ретард 0,02	Cadila (Індія)
Кальцигард	тб. 0,005; 0,01	Torrent (Індія)
Кордафен	тб. 0,05; 0,01; 0,02	Polfa (Польща)
Кордафлекс	тб. вкриті обол. 0,01; 0,02	Egis (Угорщина)
Кордипін	тб. 0,01	KRKA (Словенія)
Кордипін XL	тб. 0,01 з повільним вивільненням	KRKA (Словенія)
Кордипін XL	тб. ультраретард 0,04	KRKA (Словенія)
Кордипін-ретард	тб. 0,02	ASTA Medica (Німеччина)
Коринфар	др. 0,01; 0,02	AWD (Німеччина)
Коринфар ІНО	тб. ретард 0,05	AWD (Німеччина)
Коринфар-ретард	др. 0,02	AWD (Німеччина)
Ніфангідин	тб. 0,01; 0,02	Alcaloid (Македонія)
Ніфангін	тб. 0,01; 0,02	Farmos (Фінляндія)
Ніфебене	капс. ретард 0,02	Ludwig Merckle (Австрія)
Ніфегексал	тб. ретард 0,04; капс. 0,005; 0,01; 0,02; фл. 30 мл (600 мг) (в 1 мл 0,02 акт. реч.)	Nexal (Німеччина)
Ніфедекс	тб., вкриті обол., 0,01	Grindex (Латвія)
Ніфедипін	др. 0,01; капс. 0,05; 0,01	Pharmachim (Болгарія)
Ніфедипін	краплі у фл. по 30 мл (в 1 мл – 0,01 акт. реч.)	Pharmachim (Болгарія)
Ніфедипін	краплі у фл. по 30 мл (в 1 мл 0,01 акт. реч.)	Pharmachim (Болгарія)
Ніфедипін	тб. 0,01	Pliva (Хорватія)
Ніфедипін	тб. 0,005; 0,01	Polfa (Польща)
Ніфедипін-Ратіофарм	тб. 0,03; 0,06	Ratiopharm (Німеччина)
Ніфекард	тб. 0,01; тб. ретард 0,02	Lek (Словенія)
Ніфекард	капс. 0,01	Ranbaxy (Індія)
Ніфелат	капс. 0,01; тб. прол. 0,02	Biogalenique (Франція)
Осмо-Адалат	тб. з контрольованим вивільненням 0,02; 0,03; 0,06	Bayer (Німеччина)
Санфідипін	тб. 0,01	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Споніф	тб. 0,01	Slovakofarma (Словенія)
Фармадипін	краплі у фл. по 25 мл	Фармак (Україна)

Під час дослідження PRAISE (1991) вивчали клінічну ефективність амлодипіну у хворих, які перенесли ГІМ. Виявилось, що препарат збільшував толерантність до фізичного навантаження, а також нейрогуморальну активність. Разова доза амлодипіну становила 5-10 мг на добу.

### **Дози медикаментів групи антагоністів кальцієвих каналів для лікування стабільної стенокардії напруги**

Препарат	Середньотерапевтичні дози (г/добу)	Кратність застосування
Амлодипін	0,005-0,010	1
Верапаміл-ретард	0,24-0,48	1-2
Верапамілу гідрохлорид	0,24-0,48	3
Дилтіазем	0,12-0,36	3-4
Дилтіазем-ретард	0,24-0,36	1-2
Ніфедипін-ретард	0,03-0,06	1-2

### **Синдром “відміни” при використанні антагоністів кальцієвих каналів**

Різка призупинення приймання антагоністів кальцію викликає появу небажаних клінічних симптомів: підвищення АТ, спазм коронарних артерій та напад стенокардії. Це явище пояснюється тим, що після раптової відміни антагоністів кальцію гладенькі м’язи судин, коронарних артерій стають гіперчутливими до іонів  $Ca^{++}$ .

### **Лікування синдрому – X**

Для лікування синдрому X використовують ті ж препарати, що і для лікування стенокардії:  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, антагоністи кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем) та антиагреганти (аспірин, клопидогрель, тиклопідин). Вивчається застосування амлодипіну та його поєднаної комбінації з кардіоселективними  $\beta$ -адреноблокаторами.

### **АКТИВАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ**

Судини мають у складі своєї мембрани особливого типу калієві канали, які відкриваються, коли концентрація іонів  $Ca^{++}$  всередині клітини висока. Калій, виходячи з клітини, за механізмом “зворотного зв’язку” закриває кальцієві канали, що сприяє розслабленню гладеньких м’язів судин (схема 6).

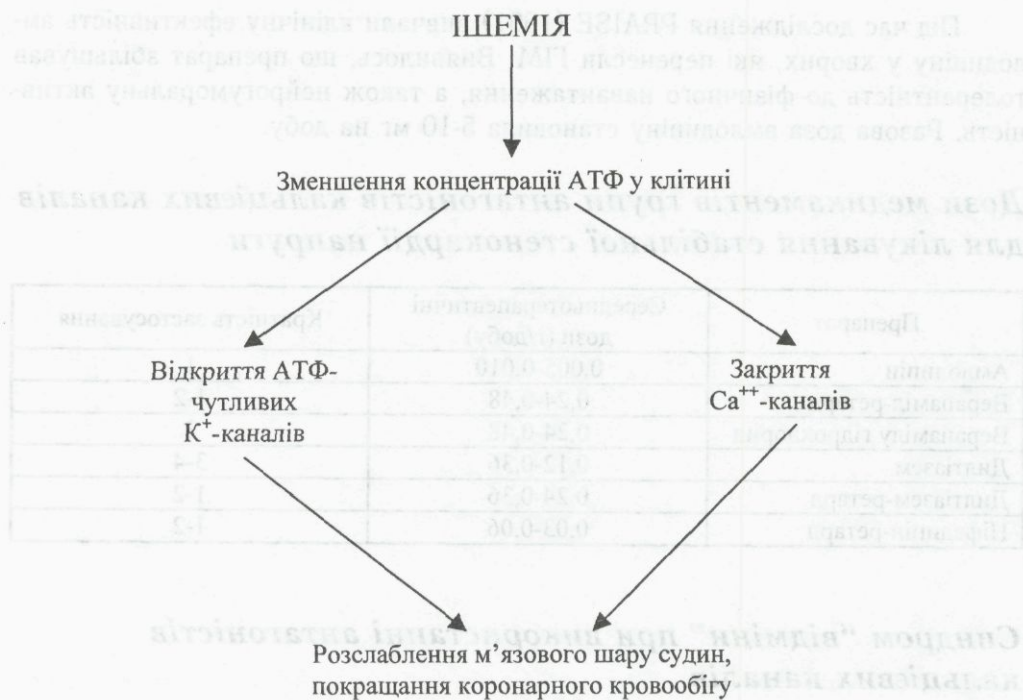


Схема 6. Механізм дії активаторів  $K^+$ -каналів у зоні ішемії.

Представником групи активаторів  $K^+$ -каналів, які використовують для лікування стенокардії, є **нікорандил**.

**Нікорандил** – препарат, який не впливає на скоротливість міокарда та ЧСС. Антиангінальна активність за силою прирівнюється до пропранололу та ізосорбиду динітрату. Препарат ефективний при всіх формах стенокардії. Толерантність до нього не розвивається.

**Механізм дії:**

- активує калієві канали;
- зменшує агрегацію тромбоцитів;
- обмежує зону інфаркту;
- збільшує вміст АТФ у клітині;
- має нітратоподібну дію, збільшуючи вміст цГМФ, що сприяє розслабленню гладеньких м'язів та покращанню коронарного кровообігу.

**Показання до призначення:** всі види стенокардії, ГІМ, ІХС із супровідною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (не погіршує скоротливої здатності міокарда), стенокардія на фоні брадикардії, СССВ, порушення АВ-провідності, хронічна СН.

**Побічний ефект:** головний біль.

**Схема призначення.** По 0,01-0,02 г 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,01 г.

## 2. ГОСТРІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ

Гострі коронарні синдроми (ГКС) – це стани, які виникають внаслідок порушення коронарного кровообігу за нестабільності атеросклеротичної бляшки з локальним тромбоутворенням, змінами судинної реактивності та відповідними клінічними симптомами (больовий синдром, аритмія, СН, зупинка кровообігу) при наявності або відсутності змін на ЕКГ (динаміка сегмента ST та/або зубця Т, гостра блокада лівої ніжки пучка Гіса).

До цих синдромів належать: нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда без зубця Q, інфаркт міокарда із зубцем Q, гостра оклюзія коронарної артерії після інвазивних втручань (наприклад, після балонної ангіопластики) (Ю.М. Мостовий). На схемі 7 представлено лікувальну тактику при гострих коронарних синдромах.

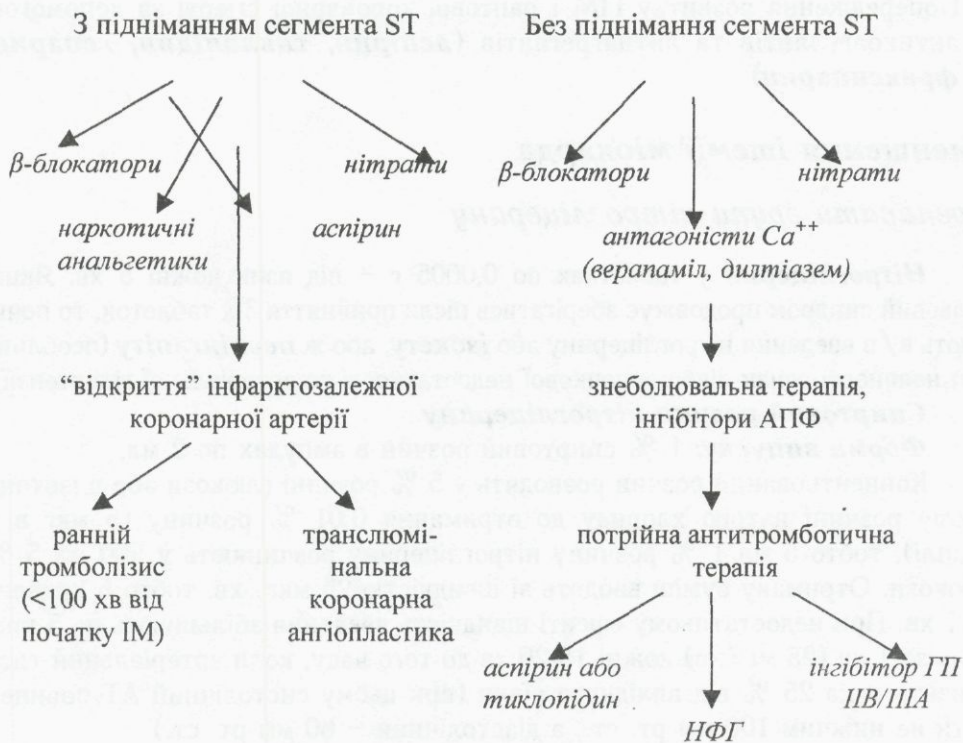


Схема 7. Лікувальна тактика при гострих коронарних синдромах.



## НЕСТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ

Нестабільна стенокардія – стадія перебігу ІХС, при якій ризик виникнення ГІМ значно вищий, ніж при стабільному перебізі захворювання (у класифікації ІХС подано класифікацію нестабільної стенокардії).

Хворі з НС обов'язково повинні бути госпіталізовані в палату інтенсивної терапії з цілодобовим моніторним наглядом та ліжковим режимом. Тільки пацієнтів з прогресуючою стенокардією, в яких немає змін на ЕКГ, можна лікувати амбулаторно під наглядом лікаря.

### **Завдання лікувальної програми при нестабільній стенокардії**

1. Зменшення ішемії міокарда за допомогою антиангінальних засобів (**нітрати, β-адреноблокатори, антагоністи кальцію**).
2. Зняття больового синдрому.
3. Попередження розвитку ГІМ і раптової коронарної смерті за допомогою антикоагулянтів та антиагрегантів (**аспірин, тиклопідин, гепарин, фраксипарин**).

### **Зменшення ішемії міокарда**

#### *Препарати групи нітрогліцерину*

**Нітрогліцерин** у таблетках по 0,0005 г – під язик кожні 5 хв. Якщо больовий синдром продовжує зберігатись після прийняття 3-х таблеток, то починають в/в введення нітрогліцерину або **ізокету**, або ж **перлінганіту** (особливо при наявності ознак лівошлуночкової недостатності та артеріальної гіпертензії).

#### **Спиртовий розчин нітрогліцерину**

**Форма випуску:** 1 % спиртовий розчин в ампулах по 2 мл.

Концентрований розчин розводять у 5 % розчині глюкози або в ізотонічному розчині натрію хлориду до отримання 0,01 % розчину (5 мкг в 1 краплі), тобто 5 мл 1 % розчину нітрогліцерину розчиняють у 500 мл 5 % глюкози. Отриману суміш вводять зі швидкістю 25 мкг/хв, тобто 5 крапель за 1 хв. При недостатньому ефекті швидкість введення збільшують на 5 крапель за 1 хв (25 мкг/хв) кожні 15-20 хв до того часу, коли артеріальний тиск знизиться на 25 % від вихідного рівня (при цьому систолічний АТ повинен бути не нижчим 100 мм рт. ст., а діастолічний – 60 мм рт. ст.).

В/в введення можна постійно продовжувати 1-2 доби.

#### **Перлінганіт (Perlinganit)**

**Форми випуску:** 0,1 % розчин нітрогліцерину в ізотонічному розчині глюкози в ампулах по 10 мл (10 мг нітрогліцерину в 1 ампулі – 1 мг в 1 мл), а також у флаконах по 50 мл.

**Рекомендовані концентрації розчинів перлінганіту в 500 мл 5 % розчину глюкози або в ізотонічному розчині натрію хлориду (в мкг/хв) та швидкості введення**

Концентрація				Швидкість введення, краплі за хвилину
100 мкг/мл (5 ампл. по 10 мл)	200 мкг/мл (2 флак. по 50 мл)	300 мкг/мл (3 флак. по 50 мл)	400 мкг/мл (4 флак. по 50 мл)	
дозування (мкг/хв)				
10	20	30	40	2
20	40	60	80	4
30	60	90	120	6
40	80	120	160	8
50	100	150	200	10
60	120	180	240	12
70	140	210	280	14
80	160	240	320	16
90	180	270	360	18
100	200	300	400	20
110	220	330	440	22
120	240	360	480	24
130	260	390	520	26
140	280	420	560	28
150	300	450	600	30

**Ізокет** вводять в/в у вигляді 0,01 % розчину.

**Форма випуску:** ампули по 10 мл із вмістом 10 мг ізосорбиду динітрату, розчиненого в ізотонічному розчині натрію хлориду.

**Методика внутрішньовенного краплинного введення ізокету**

50 мг ізокету розчиняють у 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, отримана концентрація складатиме 100 мкг/мл (5 мкг в 1 краплі). Починають в/в введення зі швидкістю 2 мг/год (7 крапель за 1 хв), потім для отримання ефекту кожні 30 хв збільшують на 2 мг/год (тобто на 7 крапель за 1 хв). Після досягнення ефекту швидкість інфузії поступово зменшують на 2 мг/год. Максимальна швидкість введення – 1 мг/год.

Припинення в/в введення нітратів може спричинити рецидив ішемії і, як наслідок, больового синдрому, тому в/в ін'єкцію слід закінчити нітратами пролонгованої дії (*мазь ізосорбиду динітрату, нітрогліцеринова мазь*, букальні форми: *тринітролонг, динітросорбілонг*), препаратами нітрогліцерину тривалої дії для приймання всередину (*сустак, нітронг, сустаніт, нітрогранулонг, нітрокор* та ін.) (див. розділ "Лікування стабільної стенокардії").

**β-адреноблокатори**

У зв'язку з тим, що препарати групи нітрогліцерину можуть викликати тахікардію, β-блокатори є доцільними для призначення при НС.

**Схема внутрішньовенного краплинного введення 50 мг ізокету, розчиненого в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду**

Швидкість введення (мг/год)	Швидкість введення (краплі/хв)
1	3-4
2	7
3	10
4	13
5	17
6	20
7	23
8	27
9	30
10	33

Використання  $\beta$ -блокаторів **протипоказане** при:

- $PQ > 0,24$ ;
- АВ-блокадах I-II-III ст.;
- ЧСС  $< 60$  за 1 хв;
- АТ  $< 90$  мм рт. ст.;
- кардіогенному шоці;
- наявності супровідних захворювань.

**Обзидан (анаприлін, пропранолол)**

**Форми випуску:** 0,25 % розчин в ампулах по 1,0 мл; 0,1 % розчин в ампулах по 5,0 мл; таблетки по 0,01; 0,04 г. Пропранолол-ретард: капсули по 0,06; 0,08; 0,120 та 0,160 г.

В/в вводять при прогресуючій стенокардії, яка супроводжується гіпертензією або гіперкінетичним типом кровообігу (тахікардія, висока ФВ) з екстрасистолією, пароксизмальною тахікардією та тахісistolічною формою мерехтливої аритмії. Вводять в/в 5 мг обзидану в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду зі швидкістю 20-30 крапель за 1 хв під контролем АТ (не нижче 100 і 60 мм рт. ст.).

У таблетках **анаприлін** призначають при НС у дозі до 240 мг на добу, **метопролол** – 100-200 мг на добу, **атенолол** – 100 мг на добу, **небіволол** – 2,5-5,0 мг на добу. Перші спостереження свідчать про безпечність призначення при НС **карведилолу** в таблетках у дозі 12,5-25,0 мг всередину двічі на добу.

### *Антагоністи кальцію*

Більш ефективні антагоністи кальцію при НС з перехідною елевацією сегмента ST на ЕКГ (варіантна стенокардія Принцметала), коли у виникненні болювого синдрому можна передбачити основне значення коронарного спазму.

Препаратами вибору є **верапаміл** у добовій дозі 120-240 мг та **дилтіазем** – 240 мг на добу (60 мг 4 рази на добу).

Медикаменти групи дигідропіридинів у лікуванні НС не використовуються, оскільки можуть сприяти виникненню ІМ (внаслідок високої симпатоміметичної активності).

### **Зняття больового синдрому**

Якщо інтенсивний біль за грудиною не проходить після прийняття нітрогліцерину, то доцільно провести нейролептаналгезію: в/в введення 1-2 мл 0,005 % розчину **фентанілу** та 1-2 мл 0,25 % розчину **дроперидолу** (під контролем АТ!).

Якщо це не допомогло, можна призначити 1-2 мл 1 % розчину промедолу. Хороший анальгетичний ефект дає в/в введення 5 мл **баралгіну**.

**Морфін** вводять хворим, якщо ангінозний статус не знято після прийняття 3-х таблеток нітрогліцерину під язик або спостерігаються його рецидиви на фоні антиішемічної терапії. Вводять 1 % розчин морфіну по 1 мл (2 мл). Можливе повторне введення кожні 30 хв до сумарної дози 25-30 мг.

**Протипоказання:** гіпотензія, старечий вік, порушення дихання, порушення свідомості, кахексія.

### **Препарати та методики антитромботичної терапії при НС**

Найбільш поширеними при лікуванні НС вважаються два препарати – **аспірин** і **тиклопідин**. Механізм дії аспірину при ГКС представлено на схемі 8.

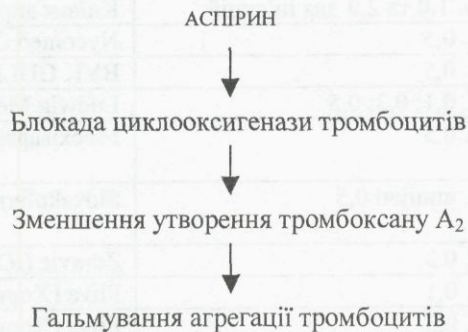


Схема 8. Механізм дії аспірину при ГКС.

Рекомендовано розпочати лікування з добової дози 160-325 мг, поступово зменшивши її до 75-81 мг на добу.

**Протипоказання:** “аспіринова” бронхіальна астма, виразкова хвороба, кровотечі, анемія, підвищена чутливість до саліцилатів, вагітність.

### Лікарські форми та виробники аспірину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ацетилсаліцилова кислота INN	—	—
Анопірин	тб. 0,1	Slovakofarma (Словакія)
Апо-Аса	тб. 0,325	Apotex (Канада)
Асацил-А	тб. 0,325	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Аспізол	фл. 0,9+100 мг амінооцтової кислоти	Bayer (Німеччина)
Аспілайт	тб. 0,325	Maevska Pharmaceuticals (США)
Аспірин	тб. 0,5	“Дарниця” (Україна)
Аспірин	тб. 0,5	Bayer (Німеччина)
Аспірин	тб. 0,35	HATCO PHARMA (Індія)
Аспірин	тб. 0,325	Концерн Стірол (Україна)
Аспірин 100	тб. 0,1	Bayer (Німеччина)
Аспірин-кардіо	тб. 0,1; 0,3	Bayer (Німеччина)
Аспірин-С	тб. 0,4 аспірину+0,24 віт. С	Bayer (Німеччина)
Аспірин-УПСА	тб. 0,325	Bayer (Німеччина)
Аспірин-УПСА з вітаміном С	тб. 0,33 аспірину+0,2 віт. С	Bayer (Німеччина)
Аспро 500	тб. 0,5	Roche (Швейцарія)
Аспрокол	тб. 0,5	ICN Polfa Rzezow (Польща)
АСС+С-Меркле	тб. 0,4 ацетилсаліц. к-ти+0,24 віт. С	Ludwig Merckle (Австрія)
АСС 100 Меркле	тб. 0,1	Ludwig Merckle (Австрія)
АСС-Меркле	тб. 0,1; 0,3; 0,5	Ludwig Merckle (Австрія)
Ацелізін КМП	фл. 1,0 та 2,0 для ін'єкцій	Київмедпрепарат (Україна)
Ацентерин	тб. 0,5	Nycomed Christiaens (Бельгія)
Ацесал	тб. 0,5	BYK GULDEN (Німеччина)
Ацетилсаліцил-бене	тб. 0,1; 0,3; 0,5	Ludwig Merckle (Австрія)
Ацетилсаліцилова кислота	тб. 0,5	Мосхімфармпрепарат (Росія)
Ацилпірин розчинний	тб. шипучі 0,5	Slovakofarma (Словенія)
Новандол	тб. 0,3	Zdravle (Югославія)
Плідол 100	тб. 0,1	Pliva (Хорватія)
Плідол 300	тб. 0,3	Pliva (Хорватія)

Коли у хворого спостерігається алергія на аспірин, американські експерти рекомендують застосовувати **тиклопідин** або **клопідогрель (плаві-вікс)**.

**Механізм дії тиклопідину.** Інгібує агрегацію та адгезивність тромбоцитів і еритроцитів. Стимулює утворення простагландинів  $E_1$  та  $D_2$ . Збільшує рівень простагландинів, покращує мікроциркуляцію. Ефект розвивається тільки через 24-48 год після призначення.

**Побічні ефекти:** проноси, біль в епігастрії, висипка на шкірі, запаморочення, жовтяниця, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз.

**Застереження.** Не можна призначати разом з аспірином.

**Схема призначення.** 250 мг двічі на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,25 г.

### Препарати тиклопідину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ticlopidinum INN	—	—
Тагрел	тб. 0,25	KRKA (Словенія)
Тиклід	тб. 0,25	Sanofi-Synthelaba (Франція)
Тиклід	тб. 0,25	UPCA (Індія)

**Клопідогрель (плавікс)** – препарат приймають у дозі 75 мг на добу. Незворотно гальмує агрегацію тромбоцитів. Терапевтичний ефект розвивається на другу добу від початку призначення.

**Механізм дії.** Клопідогрель селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з його рецептором на тромбоциті та активацію комплексу ГП ІІв/ІІа під впливом АДФ, блокуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Препарат інгібує агрегацію тромбоцитів ще й іншим шляхом – методом блокади зростання їх активності звільненням аденозиндифосфатом.

Клопідогрель викликає незворотні зміни рецепторів АДФ на тромбоцитах. Отже, агрегаційна здатність їх відновлюється лише при поповненні тромбоцитів (схема 9).

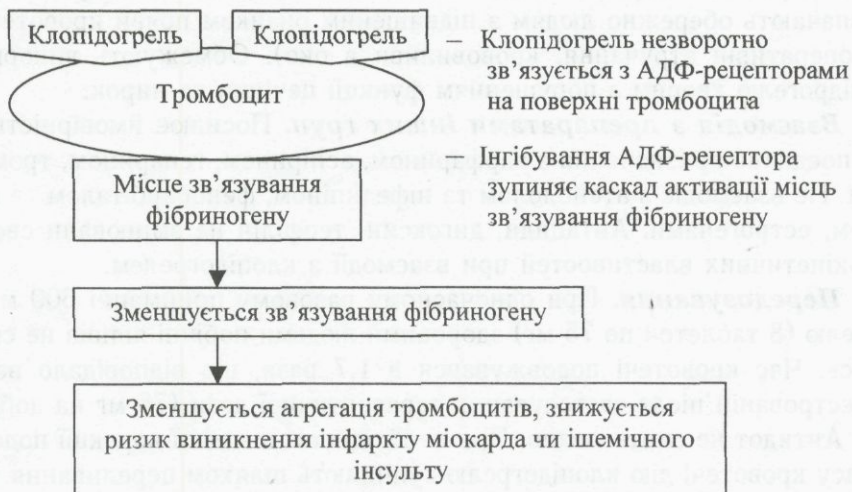


Схема 9. Механізму антиагрегантної дії клопідогрелю.

**Фармакокінетика.** Після перорального прийняття в дозі 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Біодоступність становить 50 %. Препарат швидко метаболізується в печінці. Його головний метаболіт – карбоксильна похідна – є неактивним та відповідає близько 85 % основної сполуки. Максимальна концентрація цього метаболіту в плазмі (близько 3 мг/л) спостерігається приблизно через 1 год після повторних пероральних приймань у дозі 75 мг на добу.

Його активний метаболіт – тіольна похідна – утворюється шляхом окиснення клопідогрелю у 2-окси-клопідогрель та наступного гідролізу.

Зв'язування з білками – на 98 %. Близько 50 % препарату виділяється із сечею, решта – з калом протягом 120 год після введення. Час напіввиведення основного метаболіту становить 8 год.

**Показання до призначення:** профілактика ІМ, нестабільна стенокардія, профілактика інсультів та смерті у хворих із серцево-судинними захворюваннями.

**Противпоказання:** підвищена чутливість, важка печінкова недостатність, гострі кровотечі (наприклад, внутрішньочерепний крововилив, виразкова хвороба), грудне вигодовування.

**Побічні ефекти:** можливі геморагічні явища, біль у животі, диспепсія, пронос, нудота, висипка на шкірі, свербіж; рідше зустрічаються порушення функції печінки, жовчовивідних шляхів, закрепи, ушкодження зубів, метеоризм, гастрит; важка нейтропенія та тромбоцитопенія спостерігаються надзвичайно рідко (0,04 та 0,2 % відповідно).

**Застереження.** Лікування хворих на ГІМ клопідогрелем не слід розпочинати протягом перших кількох днів після виникнення недуги. Препарат призначають обережно людям з підвищеним ризиком появи кровотеч (травми, оперативні втручання, крововиливи в око). Обмежують використання клопідогрелю хворим з порушенням функції печінки та нирок.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ймовірність кровотечі поєднане призначення з варфарином, аспірином, гепарином, тромболітиками. Не взаємодіє з атенололом та ніфедипіном, фенобарбіталом, циметидином, естрогенами. Антациди, дигоксин, теofilін не змінювали своїх фармакокінетичних властивостей при взаємодії з клопідогрелем.

**Передозування.** При одночасному разовому прийманні 600 мг клопідогрелю (8 таблеток по 75 мг) здоровими людьми побічні явища не спостерігались. Час кровотечі подовжувався в 1,7 раза, що відповідало величині, зареєстрованій після застосування терапевтичної дози (75 мг на добу).

Антидот не синтезовано. При необхідності швидкої корекції подовженого часу кровотечі дію клопідогрелю зупиняють шляхом переливання тромбоцитарної маси.

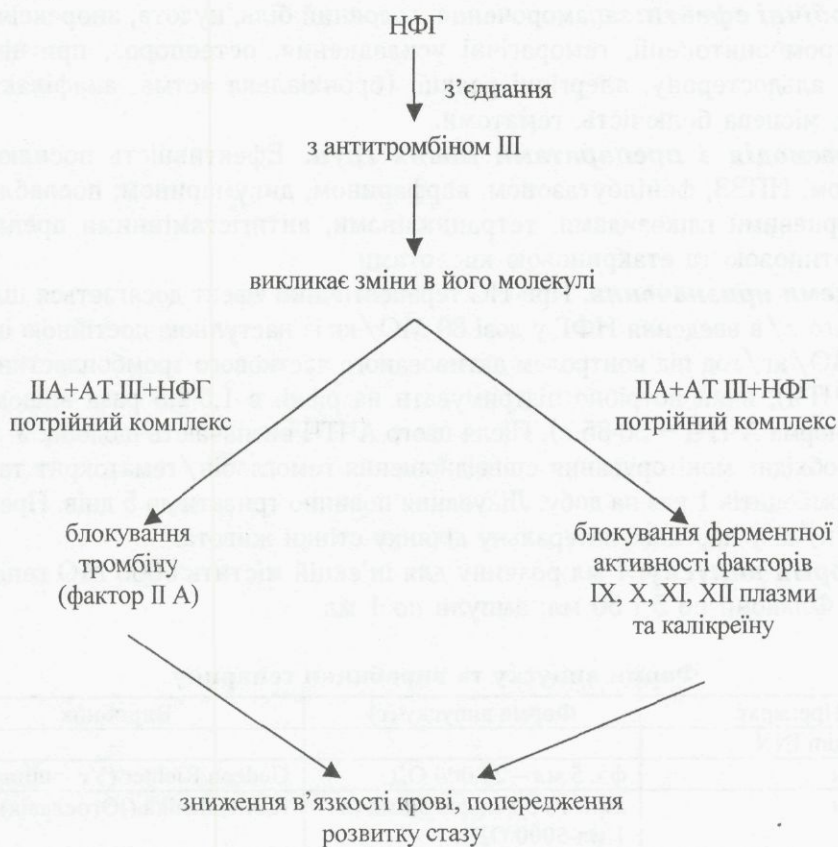
**Схема призначення.** 75 мг 1 раз на добу незалежно від приймання їжі.

**Форма випуску:** таблетки по 0,075 г.

### Форми випуску та виробники клопідогрелю

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Clopidogrelum INN	—	—
Плавікс	тб. 0,075	Sanofi-Synthelabo (Франція)

**Гепарин.** Нефракціонований гепарин (НФГ) – один з найбільш широко застосовуваних препаратів при НС. Речовина є сумішшю глікозаміногліканів з молекулярною масою 3000-30 000 Д. Механізм дії НФГ представлено на схемі 10.



Примітка. АТ ІІІ – антитромбін ІІІ.  
фактор ІІ А – тромбін.

Схема 10. Механізм дії НФГ.

**Фармакокінетика.** Максимальна концентрація досягається через 2-4 год.  $T_{1/2}$  складає 1-2 год. У плазмі знаходиться в основному в зв'язаному з білками стані. Підлягає десульфатизації під впливом N-десульфамідази та гепаринази тромбоцитів, десульфатовані молекули під дією ендоглікозидази нирок перетворюються в низькомолекулярні фрагменти та виводяться нирками. При введенні великих доз можлива екскреція в незміненому вигляді.



**Показання до призначення:** НС, ГІМ, тромбоемболічні ускладнення при оперативних втручаннях, тромбоемболія легеневих та мозкових судин, тромбофлебіти, ДВЗ-синдром, мерехтлива аритмія, бактеріальний ендокардит, гломерулонефрит, бронхіальна астма, проведення екстракорпорального кровотоку при операціях на серці.

**Протипоказання:** геморагічні діатези, лейкози, анемії, виразкова хвороба, злоякісні захворювання, важкі порушення функції нирок та печінки, операції на мозку.

**Побічні ефекти:** запаморочення, головний біль, нудота, анорексія, алопеція, тромбоцитопенії, геморагічні ускладнення, остеопороз, пригнічення синтезу альдостерону, алергічні реакції (бронхіальна астма, анафілактоїдні реакції), місцева болючість, гематоми.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Ефективність посилюється аспірином, НПЗЗ, фенілбутазоном, варфарином, дикумарином; послаблюється – серцевими глікозидами, тетрациклінами, антигістамінними препаратами, нікотиною та етакриноювою кислотами.

**Схеми призначення.** При НС терапевтичний ефект досягається шляхом болюсного в/в введення НФГ у дозі 80 МО/кг із наступною постійною інфузією 18 МО/кг/год під контролем активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), який потрібно підтримувати на рівні, в 1,5-2,5 раза вищому від норми (норма АЧТЧ – 30-35 с). Після цього АЧТЧ визначають щодоби. У перші 3 дні необхідне монітування співвідношення гемоглобін/гематокрит та кількості тромбоцитів 1 раз на добу. Лікування повинно тривати до 5 днів. Препарат вводять п/ш у передньо-латеральну ділянку стінки живота.

**Форми випуску:** 1 мл розчину для ін'єкцій містить 5000 МО гепарину натрію. Флакони по 5 і 50 мл; ампули по 1 мл.

#### Форми випуску та виробники гепарину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Нерагінум ІНН	—	—
Гепарин	фл. 5 мл – 25 000 ОД	Gedeon Richter (Угорщина)
Гепарин	амп. 1 і 5 мл; фл. 50 мл (в 1 мл-5000 ОД)	ICN Galenika (Югославія)
Гепарин	фл. 5 мл (25 000 ОД)	Варшавський фармацевтичний завод, Polfa (Польща)
Гепарин Лечіва	фл. 5 мл (5 000 ОД/мл)	Лечіва (Чехія)
Гепарин-Біохемі	фл. 5 мл (25 000 ОД)	Biochemie (Австрія)
Гепарин-кальцій-Меркле	амп. по 5000 та 25000 ОД	Ludwig Merckle (Австрія)
Гепарин-натрій Браун	фл. 5 мл (5 000 ОД/мл)	B.Braun Melsungen (Німеччина)
Гепарин-натрій-Меркле	амп. по 5000 ОД; фл. по 25000 ОД	Ludwig Merckle (Австрія)
Ліотон	туби по 50 г, 100 г гелю (містить 100 000 ОД гепарину)	Berlin Chemie/Menarini Group (Німеччина/Італія)
Розчин гепарину для ін'єкцій	фл. 5 мл (5000 ОД/мл)	АО "Ендокриніяній препаратай" (Каунас)

Гепарин треба відмінити поступово, оскільки для нього характерний синдром “відміни”, розвиток якого попереджує супровідне призначення аспірину.

### **Недоліки нефракціонованого гепарину, що мають важливе значення при клінічному застосуванні**

#### **Особливості фармакокінетики**

- Низька біодоступність після п/ш введення.
- Непередбачувана швидкість кліренсу (через “насичений” (поглинання ендотеліоцитами) та ренальний механізми).
- Значне зв’язування з білками плазми

#### **Особливості фармакодинаміки**

- Антикоагулянтний ефект важко передбачити.
- Активація тромбоцитами гепариніндукованої тромбоцитопенії імунного генезу.
- Синдром “відміни”.

У <25 % осіб реально досягається ефект, близький до оптимального (за критерієм АЧТЧ 60-90 с).

При тривалому використанні спостерігають синдром “толерантності”, остеопороз, вторинний гіпоальдостеронізм, тригліцеридемію.

Тривале застосування в домашніх умовах неможливе.

### **Низькомолекулярні гепарини (НМГ)**

При хімічному або ферментативному розчиненні нефракціонованого гепарину утворюються більш дрібні фрагменти з молекулярною масою 4-5 тис. дальтон, які отримали назву НМГ.

**Механізм дії.** Внаслідок своєї меншої молекулярної маси та більш короткого ланцюжка не можуть утворювати потрібні комплекси (див. механізм дії НФГ), а діють, переважно блокуючи фактор Хагемана (Ха) та, меншою мірою, фактор Па (схема 11).

НМГ  
(маса – 4-5 тис. дальтон)



інгібування факторів Ха та Па (в тому числі на поверхні пластинок тромбоцитів)



антитромботична дія

Схема 11. Дія НМГ.

**Фраксипарин.** Молекулярна маса – 4500 дальтон. Проявляє швидко та тривалу антитромболітичну дію при відносно слабкій антикоагулянтній ефективності.

**Побічні ефекти:** геморагії, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гематоми в місці введення (рідко).

**Передозування.** Введення 1 % протаміну сульфату в/в струминно повільно протягом 2-х хв або краплинно. За необхідності введення повторюють через 15-30 хв. Сумарна доза складає 5 мл 1 % розчину протаміну сульфату.

**Схема призначення.** При НС вводять п/ш в-передньолатеральну ділянку стінки живота 0,6 мл 2 рази на добу.

**Форма випуску:** розчин для ін'єкцій, що містить 2850 МО/0,3 мл, шприц; 5700 МО/0,6 мл, шприц; 7600 МО/0,8 мл, шприц; 9500 МО/1,0 мл, шприц. Виробник – Sanofi-Synthelabo (Франція).

**Еноксипарин (клексан)** – низькомолекулярний гепарин з молекулярною масою 4500 дальтон. Механізм дії клексану представлено на схемі 12.



Схема 12. Механізм дії клексану.

**Побічні ефекти** (див. фраксипарин).

**Передозування** (див. фраксипарин).

**Схеми призначення.** При НС лікування починають з в/в введення 30 мг з переходом на п/ш: 1 мг/кг через 12 год 8 днів, наступні 35 днів амбулаторного лікування призначають “фіксовану” дозу (при масі тіла більше 65 кг – 60 мг кожні 12 год; менше 65 кг – 40 мг кожні 12 год).

**Форми випуску:** ампули, що містять 0,02 г препарату в 0,2 мл; 0,04 г – в 0,4 мл; 0,05 г – в 0,6 мл; 0,08 г – в 0,8 мл; 0,1 г – в 1 мл; шприци по 0,2 та 0,4 мл (20 та 40 мг відповідно). Виробники – Rhone/Poulenc Rorer (США/Франція), Aventis (Франція/Німеччина).

**Дальтепарин (фрагмін)** – низькомолекулярний гепарин.

**Фармакокінетика.** Після п/ш ін'єкції біодоступність препарату становить 90 %. Період напіввиведення після в/в ін'єкції – 2 год, після п/ш – 3-4 год. Виводиться переважно нирками.

**Показання до призначення:** НС або ІМ (без зубця Q), профілактика тромбозів у перед- та післяопераційний періоди, гострий тромбоз глибоких вен, профілактика тромбоутворення в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу.

**Протипоказання:** порушення згортальної здатності крові, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, септичний ендокардит, травми ЦНС, голови, очей, вух та хірургічні втручання на цих органах, підвищена чутливість, одночасне застосування місцевої анестезії (в разі лікування гострого тромбозу глибоких вен); обережно призначати хворим з тромбоцитопенією.

**Застереження.** Дальтепарин не можна вводити в/м.

**Передозування.** Клініка: кровотечі.

**Лікування передозування.** Антикоагулянтний ефект дальтепарину можна інгібувати протаміном. 1 мг протаміну інгібує 100 МО дальтепарину натрію. Протамін сам по собі проявляє інгібуючий вплив на первинний гемостаз, тому повинен призначатись лише в разі крайньої необхідності.

**Схеми призначення.** При НС перші 5 днів – 120 МО/кг через 12 год. У подальшому – протягом 3-х місяців: чоловікам з масою тіла менше 70 кг та жінкам з масою тіла менше 80 кг призначають по 5000 МО 2 рази на добу; при більшій масі тіла – 7500 МО 2 рази на добу. Препарат вводять п/ш або в/в.

**Форми випуску:** 1 мл розчину містить 10 000 МО; в шприцах по 0,2 мл, що містять 2500 та 5000 МО; ампули по 4 мл (1 мл – 2500 МО); вводять під шкіру через 12 год з розрахунку 120 МО на 1 кг маси тіла пацієнта. Виробник – Фармація Корпорейшн (США), Kabi Pharmacia (Швеція).

### **Переваги НМГ перед НФГ**

1. Проста схема введення (1-2 рази на добу під шкіру).
2. Більш висока ефективність при п/ш введенні.
3. Збереження адекватного антикоагулянтного ефекту.
4. Відсутність необхідності в лабораторному контролі.
5. Менша кількість геморагій як ускладнень.
6. Менший ризик розвитку тромбоцитопенії та остеопорозу.

## Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів

Препарат	Середня молекулярна маса (дальтон)	Біодоступність (%)	Відношення факторів анти Ха/анти Па	Реєстрація в Україні
Надропарин (фраксипарин)	4300	99	2,5-4,0	Зареєстрований
Епоксапарин (клексан)	4500	90	3,3-3,4	Зареєстрований
Дальтепарин (фрагмін)	600	75	1,9-3,2	Зареєстрований
Ардепарин (норміфло)	5300	60	2,0	Відсутня
Ревіпарин (кліварин)	3900	відсутні дані	близько 3,0	Відсутня
Сертопарин (сандопарин)	5200	відсутні дані	1,5-2,5	Зареєстрований
Тинзапарин (іночеп)	6500	77	1,5-2,5	Відсутня

## Порівняльна характеристика НФГ та НМГ

Характеристики	НФГ	НМГ
Середня молекулярна маса (дальтон)	12 000-15 000	4 000-6 500
Число сахаридних одиниць	40-50	13-22
Активність відносно інгібіції факторів Ха/Па	1:1	від 2:1 до 4:1
Зв'язок з:		
білками плазми	+++	+
ендотеліальними клітинами і макрофагами	++	+
Біодоступність при п/ш введенні	+	+++
Зв'язок з тромбоцитами	++	+
Інгібіція тромбоцитарної функції	+++	++
Період напіввиведення	60 хв	1,5-4,5 год
Посилення мікросудинної кровоточивості	+++	+

Примітка: +++ – ефект виражений;  
 ++ – ефект виражений помірно;  
 + – ефект мінімальний.

## Схема лікування нестабільної стенокардії

Препарат	Схема призначення
Аспірин	У дозі 81-325 мг 1 раз на добу
+ фраксипарин або клексан (еноксапарин)	0,3 мл 1 раз на добу
або дальтепарин	В/в 30 мг з переходом на п/ш введення 1 мг/кг через 12 год
або гепарин	У перші 5 днів – 120 МО/кг через 12 год, в подальшому – 5000 МО 2 рази на добу
+ розчин нітрогліцерину 1 %	Безперервне введення зі швидкістю 1000 ОД/год (4 доби) з переходом на п/ш введення під контролем АЧТЧ. Відміняють поступово
↓ нітрати пролонгованої дії	При високому ризику в/в вводять 0,01 % розчин зі швидкістю 25 мкг/хв (5 крап./хв) 1-2 дні
↓ при неефективності + β-адреноблокатори	Ізосорбїду динітрат – 80-160 мг на добу, нітрогранулонг – 0,0052 г 4 рази на добу та ін.
↓ при наявності протипоказань до призначення β-блокаторів	Метопролол – 100-200 мг на добу або карведилол – 50 мг на добу, або атенолол – 100 мг на добу
↓ антагоністи кальцію – дилтіазем (особливо, якщо на ЕКГ – елевация ST)	120-360 мг на добу
У разі непереносимості аспірину	
↓ тиклопідин	0,25 г двічі на добу
Знеболююча терапія	1 % розчин промедолу в/в, баралгін – 5,0 мг в/в, 1 % розчин морфіну в/в
↓	
При неефективності інтенсивної терапії вирішення питання про проведення балонної коронарної ангіопластики	
↓	
Якщо балонну ангіопластику не можна виконати, проводять аортокоронарне шунтування	

# ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – це ішемічний некроз міокарда внаслідок гострої невідповідності коронарного кровообігу потребі міокарда.

## Основні принципи медикаментозного лікування гострого інфаркту міокарда (схема 13)

1. Знеболювання.
2. Антиангінальна терапія:
  - нітрати;
  - $\beta$ -блокатори;
  - антагоністи кальцієвих каналів.
3. Деагрегантна терапія.
4. Глюкозо-інсуліно-калієва (поляризуюча) суміш та магній.
5. Тромболізис при ГІМ.
6. Інгібітори АПФ при ГІМ.

На ЕКГ: елевація сегмента ST  
або “свіжа” блокада лівої  
ніжки пучка Гіса

Висока ФВ

Аспірин 0,325 per os  
 $\beta$ -блокатори в/в → тб.  
Гепарин в/в

Тромболізис  
показаний

Стрептокіназа (стрептаза, целіаза)  
або  
альтеплаза  
або  
урокіназа (аббоккіназа)

На ЕКГ: депресія сегмента ST

ФВ нижча, ніж у хворих з елевацією ST

Висока ймовірність  
багатосудинного ураження

Тромболітики збільшують  
летальність

Тромболізис не  
показаний

Аспірин  
Гепарин  
Нітрати  
 $\beta$ -блокатори

Схема 13. Лікувальна тактика при гострому інфаркті міокарда в перші 12 год.

## I. Знеболювання

**Морфіну гідрохлорид** – наркотичний анальгетик. Знижуючи збудливість больових центрів, проявляє протишокову дію.

**Фармакокінетика.** Швидко всмоктується при п/ш введенні. При ГІМ вводять в/в. Дія одноразової дози продовжується 3-5 год.

**Показання до призначення:** НС, ГІМ, больовий синдром при травмах, онкологічних захворюваннях, гострій серцевій недостатності.

**Протипоказання** (див. розділ “Нестабільна стенокардія”).

**Схема призначення.** При ГІМ вводять в/в болюсами до 25-30 мг морфіну. Введення болюсами попереджує розвиток гіпотензії та тахікардії (активація симпатичної ланки вегетативної нервової системи).

**Застереження.** При призначенні великих доз морфіну слід **уникати одночасного** введення нітрогліцерину.

**Форми випуску:** таблетки по 0,01 г; 1 % розчин в ампулах по 1,0 мл.

**Розчин промедолу:** 1 або 2 % – 1 мл в/в.

**Фентаніл** – щодо знеболюючої дії препарат сильніший за морфін.

**Побічні ефекти:** бронхоспазм, брадикардія, пригнічення дихального центру.

При виникненні побічних ефектів на фоні введення морфіну, промедолу або фентанілу вводять атропіну сульфат 0,1 % – 1 мл (холінолітик).

**Схема призначення.** У 20 мл фізрозчину розводять 2 мл 0,005 % фентанілу, вводять болюсами.

**Форма випуску:** 0,005 % розчин в ампулах по 2,0 мл.

**Дроперидол** – нейрелептик, що має протишокову, протиблювотну, антиаритмічну та  $\alpha$ -адреноблокуючу дії. При ГІМ можна вводити лише за гіпертензії або нормального АТ.

**Форма випуску:** 0,25 % розчин в ампулах по 5 і 10 мл.

Добрий знеболюючий ефект дають такі комбінації: 1 мл 2 % **промедолу**, 2 мл 50 % розчину **анальгіну**, 2 мл 1 % розчину **димедролу**; в/в введення **баралгіну** або поєднання 0,5 % розчину **сибазону** (2 мл) з 1 % розчином **морфіну** або 2 % розчином **промедолу**.

**Трамадол (трамал)** – відносно добре переноситься, не викликає пригнічення дихання, не знижує АТ, не впливає на перистальтику шлунково-кишкового тракту.

**Протипоказання:** гостра алкогольна інтоксикація, підвищена чутливість до наркотичних анальгетиків, приймання інгібіторів МАО.

**Схема призначення.** При ГІМ: в/в (повільно, краплинно) по 50-100 мг (1-2 ампули). Добова доза – 400 мг.



**Форми випуску:** капсули по 0,05 г; розчин, краплі для приймання всередину – 100 мг в 1 мл; флакон-крапельниця – 10 мл; таблетки по 0,05 г; розчин для ін'єкцій в ампулах – 50 мг/мл, 100 мг/2 мл; свічки по 0,1 г; **трамадол-ретард:** таблетки зі сповільненим вивільненням по 0,1 г. Виробники – KRKA (Словенія); Hexal (Німеччина); Акріхін ОАО (Росія); Гроненталь (Німеччина); Zdravle (Югославія); Zorka-Pharma (Югославія).

Призначення закису азоту з метою зняття ангінозного статусу сьогодні має лише історичне значення.

## II. Антиангінальна терапія

### *Нітрати*

Нітрати при ГІМ є незамінною групою у зв'язку з їх багатограним впливом на міокард та гемодинаміку:

- зменшують перед- та післянавантаження;
- покращують кровообіг у зоні ураження;
- поліпшують колатеральний кровообіг;
- знижують гіпоксію міокарда;
- знімають коронарний спазм;
- зменшують в'язкість крові внаслідок зниження агрегації тромбоцитів.

Американські експерти (Т.Д. Ryan et al., 1996) пропонують дотримуватись таких показань до в/в введення нітрогліцерину:

- відсутність гіпотензії: систолічний АТ > 90 мм рт. ст.;
- ЧСС > 50 за 1 хв;
- протягом перших 48 год від початку розвитку ГІМ, хворим із СН, переднім ІМ, підвищеним АТ;
- протягом 48 год від початку розвитку ГІМ пацієнтам з повторними ангінальними нападами або набряком легень.

#### **Методика введення нітрогліцерину**

Початкова доза – 12,5-25,0 мкг в/в струминно, а потім краплинно зі швидкістю 10-20 мкг за 1 хв. Кожні 5-10 хв швидкість інфузії зростає на 5-10 мкг за 1 хв (під контролем гемодинаміки: систолічний АТ > 90 мм рт. ст., ЧСС < 110 за 1 хв). Швидкість в/в введення нітрогліцерину не повинна перевищувати 200 мкг/хв. За необхідності введення продовжують до 3-5 діб.

**Ізосорбід динітрат** – при ГІМ вводять в/в у початковій дозі 1-2 краплі за 1 хв, коли 1 мл розчину містить 100 мг препарату (В.І. Метелиця, 1996). При доброму клінічному ефекті швидкість введення збільшують на 2-3 краплі кожні 5-15 хв. Початкова швидкість введення становить 2 мг/год (30 мкг/хв), максимальна – 12 мг/год (близько 500 мкг/хв) (В.О. Крижанівський, 2000).

На відміну від нітрогліцерину, в/в введення ізосорбід динітрату суттєво не впливає на ЧСС та рівень АТ.

У деяких хворих можливий рецидив больового синдрому на фоні в/в введення нітратів, це так званий синдром “коронарного обкрадання”, що потребує відміни препарату.

**Форми випуску:** 0,1 % ізокет в ампулах по 10 мл; **динамент** у флаконах по 100 мл (0,2 мг в 1 мл).

Після закінчення в/в введення нітратів переходять на їх пероральне приймання: **іzosорбід у динітрат** – по 0,02 г 4 рази на добу; **іzosтеназетард** – по 40 мг 1-2 рази на добу (див. розділ “Нітрати та сидноніміни”).

## ***β-адреноблокатори***

Раннє призначення β-блокаторів дозволяє:

- обмежити зону інфаркту;
- зменшити смертність;
- зменшити частоту розвитку фібриляції шлуночків;
- знизити АТ при гіпертензії;
- зменшити потребу міокарда в кисні;
- зменшити ступінь напруження стінки міокарда і, як наслідок, попередити виникнення аневризми;
- покращити співвідношення між субендокардіальним та субепікардіальним кровотоком;
- зменшити агрегацію тромбоцитів та покращити реологічні властивості крові;
- знизити ризик виникнення аритмій, рецидивів та повторних інфарктів міокарда.

У перші години ГІМ (у разі відсутності протипоказань) препарати вводять в/в струминно або краплинно під контролем показників гемодинаміки та ЕКГ (або моніторного спостереження), потім переходять на таблетовані форми.

### **Показання до призначення β-адреноблокаторів при ГІМ**

Ангінозні напади, що повторюються, тахісistolічна форма мерехтливої аритмії, тахіаритмії, тахікардія, наявність ранньої післяінфарктної стенокардії.

Призначають препарати без внутрішньої симпатоміметичної активності, краще кардіоселективні.

### **Протипоказання**

ЧСС < 55-60 за 1 хв, подовження PQ > 0,22 с, наявність АВ-блокад II, III ст., зниження систолічного тиску, < 100 мм рт. ст., супровідний інсулінозалежний цукровий діабет у стадії декомпенсації, бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, вагітність, наявність лівошлуночкової недостатності.

### Схема призначення $\beta$ -блокаторів при ГІМ

Внутрішньовенне введення при госпіталізації	Пероральне приймання	
	протягом першої доби	тривалий час
<i>Атенолол</i>		
5 мг протягом 5 хв, через 10 хв повторно 5 мг протягом 5 хв	Через 10 хв після в/в введення – 50 мг 1 раз на добу	50 мг 1 раз на добу
<i>Метопролол</i>		
5 мг зі швидкістю 1 мг/хв, повторюють через 5 хв, потім ще через 5 хв	Через 8 год після в/в введення – 25-50 мг двічі на добу	50-100 мг двічі на добу
<i>Пропранолол</i>		
0,1 мг/кг у трьох рівних дозах з інтервалом 5 хв	20 мг тричі на добу	Пролонговані форми: 80 мг на добу, збільшуючи до 160 мг на добу. Максимальна доза – 240 мг на добу
<i>Есмолол</i>		
0,5 мг (500 мкг) протягом 1 хв, за необхідності повторюють цю дозу через 2 хв, потім титрують по 50-300 мкг/кг/хв	Не призначають	Не призначають
<i>Тимолол</i>		
Не призначають	5 мг двічі на добу	5-10 мг двічі на добу
<i>Ацебутолол</i>		
Не призначають	100 мг двічі на добу	200 мг двічі на добу

Цікавими виявились результати спостереження за призначенням **карведилолу** хворим на ГІМ. Препарат у дозі 12,5-25,0 мг двічі на добу сприяв впливав на клінічний перебіг ГІМ, особливо у хворих з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією.

**Форма випуску карведилолу (коріолу):** таблетки по 6,25; 12,5 і 25 мг. Виробник – KRKA (Словенія).

Терапію  $\beta$ -блокаторами після перенесеного ГІМ треба продовжувати не менше 12-18 місяців. При відсутності протипоказань та добрій переносимості ці препарати можна призначати невизначено тривалий термін, враховуючи їх здатність попереджувати виникнення повторних інфарктів.

### Антагоністи кальцієвих каналів у лікуванні ГІМ

**Дилтіазем** – за даними К.М. Амосової (2000), має властивість зменшувати вираження реперфузійного пошкодження міокарда в експерименті, а також покращувати прогноз ГІМ без зубця Q. Переконливим доказом ефективності препарату у хворих на ГІМ, яким проводили тромболітичну тера-

пю, були результати багатоцентрового дослідження INTERCEPT, в яке включили 874 пацієнти, у 23 % з них виявили ГІМ без зубця Q. Застосування ретардної форми дилтіазему всередину в дозі 300 мг 1 раз на добу в період 36-96 год від моменту виникнення хвороби протягом 6 місяців сприяло зниженню частоти коронарної смерті, нефатального повторного ІМ. Збільшення ЧСС є несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про активацію симпато-адреналової системи при ГІМ. Призначення таким хворим дилтіазему не тільки знижувало ЧСС, але й попереджувало виникнення аритмій та сприяло зменшенню маси вогнища некрозу.

**Верапаміл** – під час I Датського дослідження (DAVIT-I, Danish Verapamil Infarction Trial, 1984) вивчали його вплив на перебіг ГІМ. Препарат вводили спочатку в/в у дозі 0,1 мг/кг, а потім по 120 мг 3 рази на добу протягом півроку. Переносився він значно гірше, ніж “плацебо”, в цій групі достовірно частіше спостерігались синоатріальна та АВ-блокади II-III ст. Отже, застосування верапамілу в гострий період ІМ є небезпечним, оскільки збільшує ризик серйозних порушень внутрішньосерцевої провідності й раптової смерті.

За необхідності починати терапію верапамілом слід не раніше 1-2 місяців після виникнення ІМ.

За даними інших авторів (Ю.М. Мостовий, 2002) призначення верапамілу хворим на дрібновогнищевий ІМ (без зубця Q) можливе в разі відсутності порушення функції лівого шлуночка, постінфарктного кардіосклерозу, за наявності цукрового діабету з кетоацидозом, клінічно вираженого вазоспастичного компонента.

**Ніфедипін** – за даними багатьох рандомізованих досліджень, його призначення в гострий період ІМ збільшує ранню смертність, ризик виникнення повторних інфарктів міокарда.

### **III. Дезагрегантна терапія**

**Аспірин** – призначають з першої доби ГІМ у дозі від 75 до 325 мг на добу (препарат дають у машині “швидкої допомоги” чи в приймальному відділі) на весь період перебування в стаціонарі. Має властивість обмежувати зону інфаркту. Хворим, які перенесли ГІМ, рекомендують щоденне приймання аспірину довічно.

**Схема призначення.** 75-81 мг щодоби або 162,5-325,0 мг через день.

**Гепарин** – у гостру стадію ІМ призначають, враховуючи його здатність:

- знижувати смертність;
- зменшувати частоту ГІМ з рецидивним перебігом;
- попереджувати тромбоемболічні ускладнення (схема 13).

**Механізм дії** аспірину і гепарину (див. розділ “Нестабільна стенокардія”).

Існує кілька методик введення гепарину при ГІМ:

1. Введення 5000 ОД гепарину в/в струминно з переходом на постійну інфузію 32 000 ОД протягом 24 год. Дозу препарату корегують, орієнтуючись на АЧТЧ (норма – 30-35 с, детально методику описано в розділі “Нестабільна стенокардія”). Можна орієнтуватись на час згортання крові, який зростає у 2 рази порівняно з нормою.
2. Введення гепарину зі швидкістю 1000 ОД/год цілодобово.
3. Введення препарату під шкіру живота по 5000 ОД кожні 4 год.

Загальна тривалість гепаринотерапії при неускладненому ІМ – до 7 днів.

**Протипоказане** лікування гепарином при ГІМ за наявності синдрому Дресслера (через імовірність виникнення гемоперикарда), гострої аневризми серця (у зв'язку з високим ризиком розриву міокарда).

**Побічні ефекти, протипоказання, взаємодія з препаратами інших груп** (див. розділ “Нестабільна стенокардія”).

## **НМГ при ГІМ**

Доцільність застосування НМГ при ГІМ продовжують вивчати.

**Показаннями до призначення** НМГ при ГІМ вважають: профілактику тромбоутворення в лівому шлуночку хворих на Q-інфаркт міокарда, яким не проводили тромболітичну терапію; не Q-інфаркт міокарда; Q-інфаркт міокарда на фоні проведення тромболітичної терапії.

**Схема призначення.** 0,1 мл/10 кг маси тіла хворого вводять 2 рази на добу п/ш. Для пацієнтів з масою тіла 60-70 кг використовують по 0,6 мл на одне введення, для хворих з масою тіла 90-100 кг – 0,9 мл.

Для попередження тромбоутворення при ГІМ застосовують і рекомбінантний **гірудин**, який запобігає перетворенню фібриногену в фібрин, активації V, VIII та XIII факторів згортання крові.

**Схеми призначення.** В/в 0,02-0,05 мг/кг/год, п/ш по 0,3-0,5 мг/кг 2-3 рази на добу.

### **Препарати гірудину**

Препарат	Виробник
Дисульфат гірудин	Ciba-Geigy (Швейцарія)

## **IV. Поляризуюча (глюкозо-інсуліно-калієва) суміш та магній**

У літературі наводиться багато неоднозначних даних “за” і “проти” застосування поляризуючої суміші в лікуванні ГІМ. У дослідженні ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) вивчали ефективність концентрованого та некоцентрованого розчинів поляризуючої суміші при ІМ (В.О. Крижанівський, 2000).

*Неконцентрований розчин:*

калію хлориду	– 40 ммоль/л
інсуліну	– 20 ОД/л
10 % розчину глюкози	– 1 л
Швидкість введення	– 1 мл/кг/год протягом 24 год.

*Концентрований розчин:*

калію хлориду	– 80 ммоль/л
інсуліну	– 50 ОД/л
25 % розчину глюкози	– 1 л
Швидкість введення	– 1,5 мл/кг/год (40 крапель/хв) протягом доби.

Серед хворих, які отримували реперфузійну терапію, загальний показник летальності знижувався.

У сучасних кардіологічних клініках прийнято вводити поляризуючу суміш (під контролем рівня калію в крові) 1 раз на добу такого складу:

4 % калій хлорид	– 100 мл
інсулін	– 6-8 ОД
10 % розчин глюкози	– 250 мл.

За даними О.М. Огорокова (1977), при ГІМ ефективним є введення сульфату магнію, який вдвічі знижував смертність хворих та ризик виникнення фатальних шлуночкових аритмій (під контролем АТ та частоти дихання).

**Методика введення сульфату магнію.** 22 г магнію сульфату розчиняють в 500 мл 5 % розчину глюкози та вводять в/в краплинно протягом 48 год (6 г – у перші 3 год, 10 г – протягом 21 год, 6 г – протягом другої доби).

Для приготування розчину використовують 10 мл 25 % розчину магнію сульфату, що містить 2,5 г речовини.

У ході дослідження ISIS-4 теза лікування магнієм не здобула підтримки. Отже, призначаючи магній хворим на ГІМ, треба добре зважити його доцільність.

## V. Тромболісис при інфаркті міокарда

### *Патофізіологічні основи тромболітичної терапії*

Центральним компонентом фібринолітичної системи є плазміноген – неактивний попередник плазміну. Його активація має три основні шляхи (В.З. Нетяженко, 1998).

**Перший** – так званий **“внутрішній механізм”** (схема 14):

- активація фактора Хагемана (XII фактор згортання крові);
- активація фактора Флетчера (система калікреїну);
- активація фактора Фітцджеральда;
- індукція процесу утворення протромбінази.

Усі ці фактори сприяють перетворенню плазміногену в плазмін.

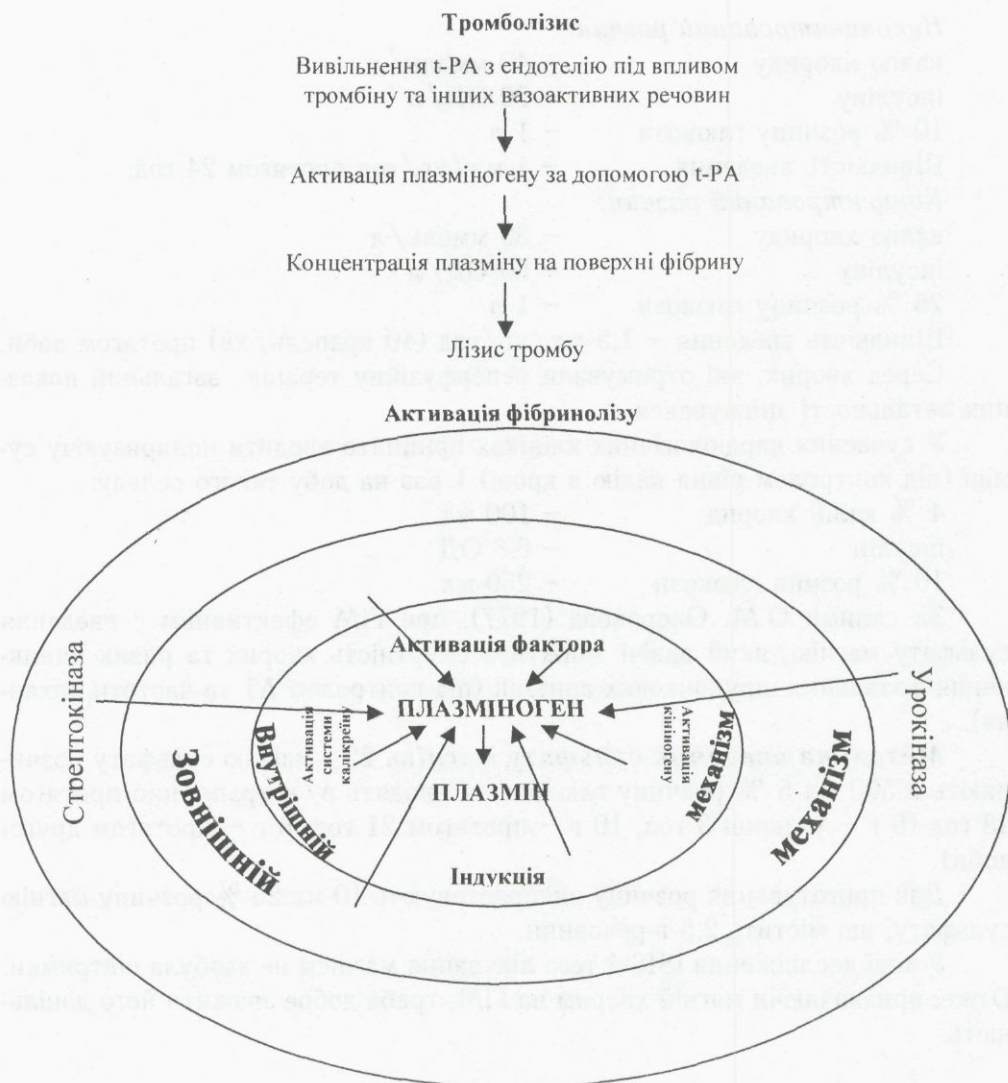


Схема 14. Тромболісис. Активация фібринолізу.

**Другий** – так званий “*зовнішній шлях*”. Центральними в цій ланці є активатори плазміногену – серинові протеази. Основні з них – тканинна (t-PA) та урокіназна (u-PA).

**Третій шлях** – активация плазміногену за рахунок стрепто- та урокінази, які введені ззовні. У цьому випадку перетворення плазміногену в плазмін здійснюється безпосередньо урокіназою або стрептокіназою.

Вивчено клінічні ефекти лише невеликої кількості блокаторів IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів: **абсиксимабу, ламіфібану, іфрадафібану, тирофібану** (схема 15). Виявилось, що на фоні введення болюсами абсиксимабу

## УШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ

↓  
Приклеювання тромбоцитів до місця ушкодження ендотелію

↓  
Активация тромбоцитів,  
зокрема Пб/Ша рецепторів, на поверхні  
кожного тромбоцита, що сприяє захисту від  
крововтрати

↓  
Активовані Пб/Ша рецептори зв'язують  
фібриноген

↓  
Агрегация (скупчення) тромбоцитів  
“З'єднувальною ланкою” є молекули  
фібриногену, зв'язані з Пб/Ша рецепторами  
тромбоцитів

↓  
Формування тромбу

Схема 15. Роль тромбоцитарної ланки в системі згортання крові.

в зростаючій дозі через 3,6 і 15 год від початку лікування альтеплазою спостерігається тенденція до зменшення частоти реоклюзії та повторної ішемії міокарда.

### **Показання до проведення тромболітичної терапії**

Якщо немає протипоказань, то хворі на ГІМ з підняттям (елевацією) сегмента ST або “свіжою” блокадою ніжки пучка Гіса повинні отримувати тромболітичну терапію якнайшвидше (<100 хв від початку ІМ). Тобто лізис проводять у тому разі, коли:

- 1) є елевація сегмента ST на ЕКГ (більш ніж на 1 мм у двох або більше суміжних відведеннях);
- 2) у хворого з клінічною картиною ІМ на ЕКГ виникла “свіжа” блокада ЛНПГ, що утруднює аналіз сегмента ST.

### **Протипоказання**

**Абсолютні:** алергічні реакції на тромболітичні препарати, інсульт, нещодавнє хірургічне втручання, травма голови (протягом двох місяців), шлун-



ково-кишкова кровотеча протягом останнього місяця, гострий панкреатит, геморагічні діатези, розшаровуюча аневризма аорти;

*відносні:* реанімація зі значною травматизацією, гіпертензія (систоличний АТ > 180 мм рт. ст., а діастолічний  $\geq$  120 мм рт. ст.), вагітність, транзиторні ішемічні атаки у попередні 6 місяців, антикоагулянтна терапія, лікування сітківки лазером.

#### **Ускладнення тромболітичної терапії**

1. Кровотечі та внутрішньочерепні крововиливи.
2. Ретромбоз коронарної артерії, яка викликала інфаркт.

### **Лікування при кровотечах**

Внутрішньовенно вводять інгібітори фібринолізу. **Контрикал** – в/в краплинно по 300 000 МО.

**Форми випуску:** флакони по 10 000; 30 000; 50 000 ОД сухої речовини з додаванням ампул з фізіологічним розчином.

**Гордокс** – в/в краплинно, початкова доза становить 500 000 ОД, після цього – тривала інфузія з розрахунку 50 000 ОД/год. При покращанні дозу поступово зменшують.

**Епсилонамінокапронова кислота (ЕАКК)** – 100 мл 5 % розчину вводять в/в краплинно протягом 30 хв, після цього – по 1 г/год до зупинки кровотечі.

**Форма випуску:** порошок, розчин готують ex tempore.

**Параамінометилбензойна кислота (ПАМБА, або ПАМК)** – малотоксичний препарат, за антифібринолітичною активністю в 3 рази сильніший, ніж ЕАКК.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину в дозі 7,5 мг/кг амінометилбензойна кислота виявляється в крові через 15 хв. Максимальна концентрація досягається через 3 год. При в/м введенні максимальна концентрація спостерігається через 30-60 хв. При в/в введенні препарату в дозі 1,5 мг/кг концентрація ПАМБА в крові швидко знижується і через 3 год медикамент практично не визначається.

#### **Показання до призначення:**

– місцеві кровотечі, зумовлені підвищенням фібринолізом: гіперменорея, тонзилектомія, екстракція зубів, носові кровотечі, аденомектомія, місцеві кровотечі у хворих на гемофілію;

– генералізовані фібринолітичні кровотечі: викликані фібринолітичною терапією (стрептокіназою, урокіназою), при оперативних втручаннях, при лейкоміях, в акушерській практиці.

**Протипоказання:** ниркова недостатність, кровотечі зі склоподібного тіла, гіперкоагуляційна фаза коагулопатії споживання, I триместр вагітності.

Побічні ефекти:

- з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея;
- з боку серцево-судинної системи: тахікардія, зміна АТ;
- з боку ЦНС: запаморочення.

**Особливі вказівки.** Необхідний контроль за показниками згортання крові. У разі лікування гематурії препарат викликає утворення згустків крові в сечовивідних шляхах, що може спричинити виникнення ниркової коліки. У зв'язку з цим, рекомендують достатнє вживання рідини та контроль діурезу.

**Схеми призначення.** Усередину приймають по 250 мг 3-4 рази на добу.

При гострій генералізованій фібринолітичній кровотечі спочатку вводять в/в 50-100 мг або в/м 100 мг. Потім режим дозування визначають клінічна ситуація та лабораторні показники процесу згортання крові. У разі необхідності можливе в/в краплинне введення (за 1 год) 100 мг препарату, розведеного в ізотонічному розчині натрію хлориду або глюкози.

З метою зупинки фібринолітичної терапії вводять 50 мг ПАМБА.

При розвитку синдрому коагулопатії споживання додатково до лікування гепарином в/в вводять 50-100 мг ПАМБА.

**Форми випуску:** таблетки по 0,25 г; ампули по 5 мл (в 5 мл 50 мг ПАМБА). Виробники – ВУК GULDEN (Німеччина), Lomberg Chemische Fabrik GmbH (Німеччина).

## **Класифікація тромболітичних засобів**

### **Препарати першої генерації:**

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

### **Препарати другої генерації:**

- тканинний активатор плазміногену (ТАП, t-PA) – актилізе:
  - а) одноланцюжковий рекомбінантний ТАП – альтеплаза;
  - б) дволанцюжковий рекомбінантний ТАП – дутеплаза;
  - в) негліколізована форма рекомбінантного ТАП – ретеплаза;
  - г) тенекеплаза – змінений шляхом генної інженерії препарат ТАП людини;
  - д) ланотеплаза – змінений шляхом генної інженерії препарат ТАП людини.

## **Препарати першої генерації**

**Стрептокіназа** – непрямий активатор плазміногену з культури  $\beta$ -гемолітичного стрептокока. Має виражені антигенні властивості, тому повторні курси лікування небезпечні через високий ризик анафілактичних реакцій.

**Механізм дії.** Утворює комплекси з молекулою плазміногену у співвідношенні 1:1. Комплекс “стрептокіназа+плазміноген” перетворює плазміноген на плазмін. Пригнічує активацію V та VII факторів згортання крові.

**Побічний ефект:** гіпотензія.

**Форма випуску:** ліофілізований порошок у флаконах, що містить 100 000; 250 000; 750 000; 1 500 000 ІО стрептокінази. Розчиняють безпосередньо перед введенням.

#### Виробники стрептокінази

Препарат	Форма випуску (ІО)	Виробник
Стрептокіназа INN	—	—
Авелізін	100 000 ІО; 250 000 ІО; 750 000 ІО; 1 500 000 ІО	AWD (Німеччина)
Кабікіназа	ліоф. порошок для інфузій 100 000 ІО; 250 000 ІО; 750 000 ІО; 1 500 000 ІО	Kabi Pharmacia (Швеція)
Кабікіназа	ліоф. порошок для приготування розчину для інфузій 1 500 000 ІО/фл.	Фармація Корпорейшн (США)
Стрептаза	ліоф. порошок для ін'єкцій 250 000 ІО; 750 000 ІО; 1 500 000 ІО/фл.	Aventis (Франція/Німеччина)
Стрептаза	ліоф. порошок для приготування розчину для інфузій 250 000 ІО; 750 000 ІО; 1 500 000 ІО	Hoechst (Німеччина)

**Урокіназа дволанцюжкова** – отримують з клітин нирок людини. Високомолекулярна сполука – молекулярна маса 54 кдальтон. Тромболітичні ефекти високо- та низькомолекулярних форм приблизно однакові. Не має антигенних властивостей, низька ймовірність реоклюзії “інфарктної” артерії.

**Механізм дії.** Це серинова протеаза, яка безпосередньо діє на плазміноген (є прямим активатором плазміногену).

**Побічні ефекти:** менше викликає кровотечі порівняно зі стрептокіназою.

**Форма випуску:** ліофілізований порошок у флаконах по 5000; 25 000; 250 000; 500 000 та 1 000 000 ІО. До кожного флакона додається розчинник – 2 мл ізотонічного стерильного розчину.

**Плазмін (фібринолізин)** – природний компонент протизгортальної системи людини. Застосовують у комбінації з гепарином. У сучасній кардіологічній практиці використовують рідко.

**Механізм дії.** Є тканинною протеїназою (протеолітичним ферментом), яка розчиняє нитки фібрину. Найбільшу ефективність проявляє при призначенні протягом першої доби.

**Побічні ефекти:** оскільки є білковою речовиною, може викликати реакції організму на чужорідний білок: підвищення температури, гіперемію обличчя, біль по ходу вени і за грудиною, кропив'янку.

### Препарати урокінази

Препарат	Форма випуску (ІО)	Виробник
Урокіназа INN	—	—
Альфакіназа	ліоф. порошок у фл. по 10 000; 50 000; 250 000; 500 000 ІО	Alpha Terapeutic GmbH (Німеччина)
Альфанин	ліоф. порошок для ін'єкцій у фл. по 500 і 1000 ІО	Alpha Terapeutic GmbH (Німеччина)
Укідан	фл. по 5000; 25 000; 100 000; 250 000; 500 000; 1 000 000 МО	Ares Scropo (Швейцарія)
Урокіназа	фл. 500 000 МО	ICR (Японія)
Урокіназа	амп. 75 000 UI+5 мл розчинника; амп. 225 000 UI+10 мл розчинника	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Урокіназа-Ебеве	розчин по 50 000; 250 000; 500 000 МО у фл. по 20 мл	Ebewe (Австрія)

**Форма випуску:** флакони по 10 000; 20 000; 30 000 та 40 000 ОД фібринолізину.

**Стафілокіназа** – білок, який отримують з культури золотавого стафілокока. Високоєфективний тромболітик, має низький ризик реоклюзій.

**Побічні ефекти:** має виражені антигенні властивості.

### Препарати другої генерації

**Тканинний активатор плазміногену (t-PA)** – одноланцюжковий глікопротеїн, який під впливом плазміну, Х фактора згортання крові та калікреїну перетворюється у дволанцюжкову форму. Високоактивний на поверхні фібрину. У зв'язку з коротким періодом напівжиття (4 хв), повинен призначатись для тривалої інфузії.

**Механізм дії.** На поверхні тромбу утворює комплекс “фібриноген-плазміноген-активатор”. Плазмін, який утворився внаслідок такої взаємодії, легко лізує тромб.

**Побічні ефекти:** не має антигенних властивостей, не викликає пірогенних та алергічних реакцій.

**Форма випуску:** флакони по 50 мг тканинного активатора плазміногену.

**Альтеплаза (актилізе, активазе)** – одноланцюжковий рекомбінантний ТАП, речовина з молекулярною масою 70 000 дальтон, період напіввиведення – 6 хв.

**Побічні ефекти:** антигенні властивості відсутні.

**Форма випуску:** ліофілізований порошок для ін'єкцій у флаконах по 20 та 50 мг у комплекті з розчинником. Під торговою назвою **актилізе** виробляється фірмою “Boehringer Ingelheim” (Австрія), під назвою **активазе** – фірмою “Genentech” (США).

**Дутеплаза** – дволанцюжковий рекомбінантний ТАП.

**Ретеплаза** – модифікована форма ТАП з періодом напіввиведення 16 хв, високоефективний тромболітик, не має антигенних властивостей.

**Тенектеплаза** – змінений шляхом генної інженерії препарат ТАП людини. Простий режим введення, висока ефективність тромболілізу. Антигенні властивості відсутні.

**Ланотеплаза** – змінений шляхом генної інженерії препарат ТАП людини. Високоефективний, недостає вивчений тромболітик, не має антигенних властивостей. Дає більший відсоток крововиливів у мозок.

**Проурокіназа одноланцюжкова (саруплаза)** – має період напіввиведення 9 хв. Характеризується більш високою специфічністю до зв'язаного з фібрином плазміногену, що сприяє ефективному тромболілізу (див. механізм дії урокінази).

**Анізольований плазміноген-стрептокіназний активаторний комплекс (АПСАК, аністреплаза, еміназа)** – препарат поєднує людський плазміноген та неактивну стрептокіназу.

**Механізм дії.** У крові внаслідок спонтанного деацетилювання відновлюється його ферментна активність і АПСАК починає взаємодіяти з плазміногеном. Період напіввиведення – 95 хв.

## Препарати третьої генерації

**Десмокіназа** – активатор плазміногену, зі слини кажанів-вампірів (*Desmodus rotundus*), білкова речовина, високоактивний тромболітик.

**Побічні ефекти:** має виражені антигенні властивості, підвищений ризик крововиливів у мозок.

Препарати третьої генерації тромболітиків наразі перебувають у стадії доклінічного дослідження.

### Напрямки:

1. Пошук мутантних форм t-РА. Це речовини, найбільш споріднені з фібрином, плазмінерезистентні форми, а також форми з подовженою тривалістю напівжиття.
2. Відкриття “химерних” активаторів плазміногену, тобто гібридних речовин, що мають у своєму складі фрагменти t-РА та проурокінази. Їх перевага – у високій спорідненості з фібрином.
3. Біоспецифічні агенти, в основі яких лежить використання фібриноспецифічних антитіл, що забезпечують лізис фібринового волокна. Це:
  - а) комплекс “t-РА+фібриноспецифічні моноклональні антитіла”;
  - б) комплекс “t-РА+антитромбоцитарні моноклональні антитіла”.

## Схеми тромболітичної терапії при гострому інфаркті міокарда

Препарат	Схема лікування тромболітиком	Лікування гепарином	Специфічні протипоказання та зауваження
1	2	3	4
Стрептокіназа (СК) (авелізін, стрептаза, целіаза)	Безпосередньо перед початком введення вводять 300 000 ФО (2-3 мл розчину) в/в болюсом. При відсутності побічних реакцій через 1 год вводять 1000 000 ФО на 100 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину NaCl протягом 30-60 хв	1. Не застосовують. 2. Призначають п/ш 12 500 ОД двічі на добу протягом 3-7 днів з поступовим зменшенням дози. 3. З другого дня по 5000 ОД 4 рази на добу п/ш+ 150 мг аспірину 2 рази на добу. Тривалість лікування – 7 днів, потім дозу аспірину зменшують до 125 мг на добу, гепарин відміняють	Попереднє застосування аністреплази (5 днів). Повторне введення СК не рекомендується раніше ніж через 6 місяців
Урокіназа (абокіназа)	1) 2 000 000 ОД в/в болюсно; 2) 1 500 000 ОД болюсно+1 500 000 протягом 1 год; 3) спочатку 4400 ОД/кг протягом 10 хв, потім протягом 12-24 год зі швидкістю 4400 ОД/кг/год	В/в протягом 48 год (дозу визначають за АЧТЧ) Ін'єкції гепарину починають не раніше ніж через 1 год після припинення введення урокінази	—
Плазмін (фібринолізин)	Розчиняють 80 000-100 000 ОД порошку препарату в 500 мл ізотонічного розчину, вводять в/в спочатку зі швидкістю 10-15, а потім 20 крапель/хв протягом 3-4 год	У розчин фібринолізину додають гепарин з розрахунку 10 000 ОД на 20 000 ОД фібринолізину. Після закінчення введення фібринолізину гепарин вводять у дозі 40 000 ОД на добу впродовж 3 днів, поступово відміняють	—
Стафілокіназа	2 мг струминно, 12 мг краплинно протягом 30 хв	В/в протягом 48 год (дозу визначають за АЧТЧ)	—
Альтеплаза (t-PA)	15 мг в/в болюсно, 0,75 мг/кг краплинно протягом 1 год, потім 0,5 мг/кг протягом 1 год в/в краплинно	В/в протягом 48 год (під контролем АЧТЧ)	Загальна доза альтеплази не повинна перевищувати 100 мг

Продовження табл.

1	2	3	4
Ретеплаза	10 ОД струминно (за 2 хв), через 30 хв повторно ще 10 ОД	В/в протягом 24 год (дозу визначають за АЧТЧ)	—
Тенектеплаза	30-50 мг (залежно від маси тіла) струминно протягом 5-10 с	В/в протягом 48-72 год (під контролем АЧТЧ)	—
Ланотеплаза	120 000 ОД/кг в/в струминно протягом 24-48 год	В/в (під контролем АЧТЧ)	—
Анізольований плазміноген-стрептокіназний активаторний комплекс (АПСАК, аністреплаза, еміназа)	30 ОД протягом 3-5 хв в/в	1 Не проводять. 2 12 500 ОД п/ш двічі на добу	Попереднє застосування СК або аністреплази < 5 днів

## ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Т. Killip та J.T. Kimball розробили класифікацію хворих з гострою СН при ІМ, яка має велике прогностичне значення відносно смертності в ранній період залежно від функціонального класу та після виписування зі стаціонару (чим вищий клас, тим більший ризик смерті протягом року).

### Класифікація СН при ГІМ за Т. Killip

Клас за Killip	Результати об'єктивного дослідження
I	Ознаки серцевої недостатності відсутні
II	Дрібнопухирцеві хрипи виникають на 50 % поверхні легень, підвищений ЦВТ, може вислуховуватись додатковий третій тон
III	Набряк легень
IV	Ознаки кардіогенного шоку часто в поєднанні з набряком легень

При виникненні вологих хрипів у легенях показане застосування діуретиків, зокрема фуросеміду та торасеміду.

### **Фуросемід.**

**Механізм дії.** При СН зменшує об'єм циркулюючої крові, знижує тиск наповнення в лівому шлуночку і тиск у легеневій артерії.

**Схеми призначення.** При СН на фоні ІМ вводять у дозі 40-120 мг, а при рефрактерній СН – навіть до 500 мг на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,04 г; 1 % розчин в ампулах по 2 мл.

**Торасемід** – за механізмом дії при СН подібний до фуросеміду.

**Схеми призначення.** При СН однократна доза – 10-20 мг, при рефрактерній СН призначають 100-200 мг в/в.

**Форми випуску:** таблетки по 0,0025; 0,005; 0,01; 0,2 г; розчин в ампулах по 0,01 та 0,02 г. Виробник – Boehringer-Mannheim (Австрія).

При відсутності ефекту від діуретиків хворим із II-III класами призначають в/в введення **нітрогліцерину** (див. розділ “Антиангінальна терапія. Нітрати”).

**Схеми призначення.** При СН початкове введення – 0,25 мкг/кг/хв, кожні 5 хв дозу збільшують так, щоб АТ зменшився на 15 мм рт. ст. (але не нижче 100 мм рт. ст.).

У хворих з артеріальною гіпертензією чи нормальним тиском до ІМ дозу можна збільшити до 100 мкг/хв. Терапію нітрогліцерином потрібно здійснювати протягом доби після ліквідації ознак СН.

При утриманні проявів набряку легень і зниженні АТ призначають препарати з позитивним інотропним ефектом: **допамін** та **добутамін**.

**Допамін** – біологічний попередник норадреналіну. Стимулює  $\alpha$ - та  $\beta$ -допамінові рецептори, підвищує АТ, викликає дилатацію коронарних, мозкових судин, покращуючи їх кровопостачання.

**Схема призначення.** 1-3 мкг/кг/хв, при потребі – 5 мкг/кг/хв, але в цих випадках можуть проявитись **побічні ефекти**: нудота та блювання.

**Форми випуску:** 0,5 або 4 % розчин в ампулах по 5 та 10 мл (відповідно, 25 та 200 мг допаміну) і 50 мг в ампулах по 5 мл.

### **Лікарські форми допаміну**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Допаміnum INN	–	–
Допамін	амп. 10 мл (50 мг акт. реч.)	Bosnalijek (Боснія і Герцоговина)
Допамін	амп. 10 мл (200 мг акт. реч.)	Solvay Pharma (Німеччина)
Допамін AWD	амп. 1 мл (0,005 та 0,01 акт. реч.)	AWD (Німеччина)
Допамін Джуліні 50	амп. 5 мл/50 мг конц. для приготування р-ну	Solvay Pharma (Німеччина)
Допамін Солвей 200	амп. 10 мл/200 мг концентрату для приготування розчину	Solvay Pharma (Німеччина)
Допаміну гідрохлорид	амп. 50 мг/5 мл; 200 мг/5 мл	Варшавський ФЗ, Польфа (Польща)
Допмін	амп. конц. для інфузій 200 мг/5 мл	Оріон Фарма (Фінляндія)



У разі малого ефекту від поєднаного призначення допаміну та нітрогліцерину, а також при збереженні клінічних ознак СН II-III класів за Т. Killip, рекомендують вводити добутамін.

**Добутамін** – проявляє пряму стимулюючу дію на  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори. У дозі 10 мкг/кг/хв викликає зростання хвилинного об'єму серця, зменшення опору в легенях та тиску наповнення лівого шлуночка. Має менш виражену аритмогенну дію, ніж допамін.

**Схеми призначення.** Початкове введення – 2,5 мкг/кг/хв. Максимальна доза – 6-10 мкг/кг/хв. Загальна доза повинна бути не більшою, в протилежному випадку препарат набуває вазоконстрикторного ефекту та підвищує тиск у лівому шлуночку. Надалі його можна призначати в/в 3 рази на добу (а не постійно) по 3-4 год.

**Форма випуску:** ліофілізований порошок для ін'єкцій по 250 тис. у флаконах.

#### Препарати добутаміну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Добужект	амп. 5 мл (0,05)	Leiras (Фінляндія)
Добутамін-Гексал	ліоф. порошок для ін'єкцій у фл. 0,25	Hexal (Німеччина)
Добутамін	ліоф. порошок для ін'єкцій у фл. 0,25	Solvay Pharma (Німеччина)
Добутрекс	фл. 0,25	Lilly (США)

Хворим із СН II-III класів треба ввести 1 мл 1 % розчину сульфату морфіну, провести кисневі інгаляції, накласти на кінцівки венозні джгути.

У хворих із низькою ФВ можливе застосування ізосорбїду динітрату в добовій дозі до 160 мг (див. розділ “Нітрати”).

При початкових класах СН, наявності значної тахікардії та гіпертензії постає питання про призначення  **$\beta$ -блокаторів**, які, маючи негативний інотропний ефект, все-таки зменшують ЧСС, потребу міокарда в кисні, знижують АТ. Це питання в гострий період ІМ вирішується неоднозначно і лише конкретно для кожного хворого. Доза  $\beta$ -блокаторів повинна бути мінімальною, поступово титрованою індивідуально для пацієнта. Наприклад, **атенолол** призначають у дозі 5 мг в/в краплинно, **пропранолол** – 2 мг в/в краплинно протягом 1 год.

#### Інгібітори АПФ

Спираючись на дані багатоцентрових досліджень, американські експерти (Т. J. Ryan et al., 1996; 1999) рекомендують починати лікування інгібіторами АПФ *per os* протягом першої доби від розвитку ІМ за відсутності гіпотензії, ознак ниркової недостатності та інших протипоказань. Їх переважно призначають після проведення тромболізу або первинної ангіопластики.

### **Механізми кардіопротекторної та антиангінальної дій інгібіторів АПФ**

1. Зменшують частоту та вираження шлуночкових аритмій (антиаритмічна дія).
2. Знижують перед- та післянавантаження на серце.
3. Стимулюють синтез NO, покращують функцію ендотелію.
4. Мають антиатеросклеротичну дію.
5. Обмежують зону некрозу.
6. Покращують функцію лівого шлуночка у хворих на ГІМ.
7. Підвищують толерантність до фізичного навантаження.

### **Показання до призначення інгібіторів АПФ при ГІМ**

- у перші 24 год від розвитку ІМ пацієнтам з великим переднім ураженням (підняття сегмента ST більше ніж у двох грудних відведеннях ЕКГ) і/або з клінічними ознаками СН (АТ > 100 мм рт. ст.);
- хворим на ІМ, а також тим, хто переніс ІМ і у кого спостерігаються ознаки систолічної СН і/або зниження ФВ лівого шлуночка < 40 %.

### **Противпоказання**

- систолічний АТ < 100 мм рт. ст.;
- ознаки ниркової недостатності;
- двобічний стеноз ниркових артерій;
- алергія до інгібіторів АПФ;
- пацієнти з темною шкірою (негроїдна раса).

Апробовані у багатьох клінічних дослідженнях початкові дози інгібіторів АПФ при лікуванні хворих на ІМ наведено в таблиці.

### **Тактика призначення інгібіторів АПФ при лікуванні ІМ**

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення	Виробник
Каптоприл (капотен)	тб. 0,025 тб. 0,05	6,25 мг, через 2 год – 12,5 мг, через 1 на год – 25 мг, потім 50 мг 2 рази на добу	Bristol-Myers Squibb (США)
Лізиноприл (диротон)	тб. 0,005 тб. 0,01 тб. 0,02	У першу добу – 5 мг, потім 10 мг 1 раз на добу	Gedeon Richter (Угорщина)
Раміприл (тритаце)	тб. 0,00125 тб. 0,0025 тб. 0,005	1,25 мг двічі на добу, збільшуючи дозу протягом двох днів до 2,5 мг двічі на добу	Aventis (Франція/Німеччина)
Трандолаприл (гоптен)	капс. 0,0005; капс. 0,001; капс. 0,002	0,5 мг 1 раз на добу з підвищенням дози протягом двох наступних днів до 2 мг 1 раз на добу	Knoll (Німеччина)

**Серцеві глікозиди** в гострий період ІМ при наявності СН не застосовують.

Хворим із СН, які не переносять інгібітори АПФ, необхідно призначити **блокатори АТ<sub>1</sub>-рецепторів**. Поки що немає доказів того, що блокатори АТ<sub>1</sub> ефективніші за інгібітори АПФ у лікуванні пацієнтів з ГІМ.

### **Диференційоване лікування ІМ залежно від виду гемодинаміки**

Вид гемодинаміки	Клінічні ознаки	Лікування
Нормальний	Частота пульсу, АТ, частота дихання в нормі, добре кровопостачання	β-адреноблокатори, нітрати
Гіповолемічний	Тиск у легеневій артерії в нормі або знижений, хвилинний об'єм серця знижений	Плазмозамінники
Гіпердинамічний	Тахікардія, звучні тони, добре кровопостачання	β-адреноблокатори
Брадикардія-гіпотензія	“Тепла гіпотензія”, брадикардія, зниження кровозабезпечення органів. Звичайно спостерігається при задньому ІМ	Атропін, електрокардіостимуляція
Недостатність насосної функції лівого шлуночка	Низький пульсовий тиск, тахікардія, погане кровозабезпечення, набряк легень	Сечогінні, препарати ізосорбїду динітрату
Кардіогенний шок	Олігурія, важка гіпотензія, порушення периферичної мікроциркуляції, погане кровозабезпечення органів, тахікардія	Симпатоміметичні аміни, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація

## **ЛІКУВАННЯ КАРДІОГЕННОГО ШОКУ**

Кардіогенний шок – це гостра серцево-судинна недостатність, спричинена порушенням скоротливої здатності міокарда, клапанною обструкцією або недостатністю, атріовенозною фістулою або аритміями. Проявляється синдромом гіперперфузії (холодний піт, порушення свідомості, олігурія, лактацидоз) з можливим набряком легень. Лікувальну тактику кардіогенного шоку залежно від параметрів гемодинаміки представлено на схемі 16.

## **ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ (ТЕЛА)**

**Клініка:** задишка, біль у грудях, відчуття страху, кашель, кровохаркання, тахіпное (>20 за 1 хв), тахікардія, посилення легеневого компонента ІІ тону над легеневою артерією, хрипи в нижніх відділах легень, підвищення температури тіла більше 37,8 °С, шум тертя плеври, правошлуночковий ритм

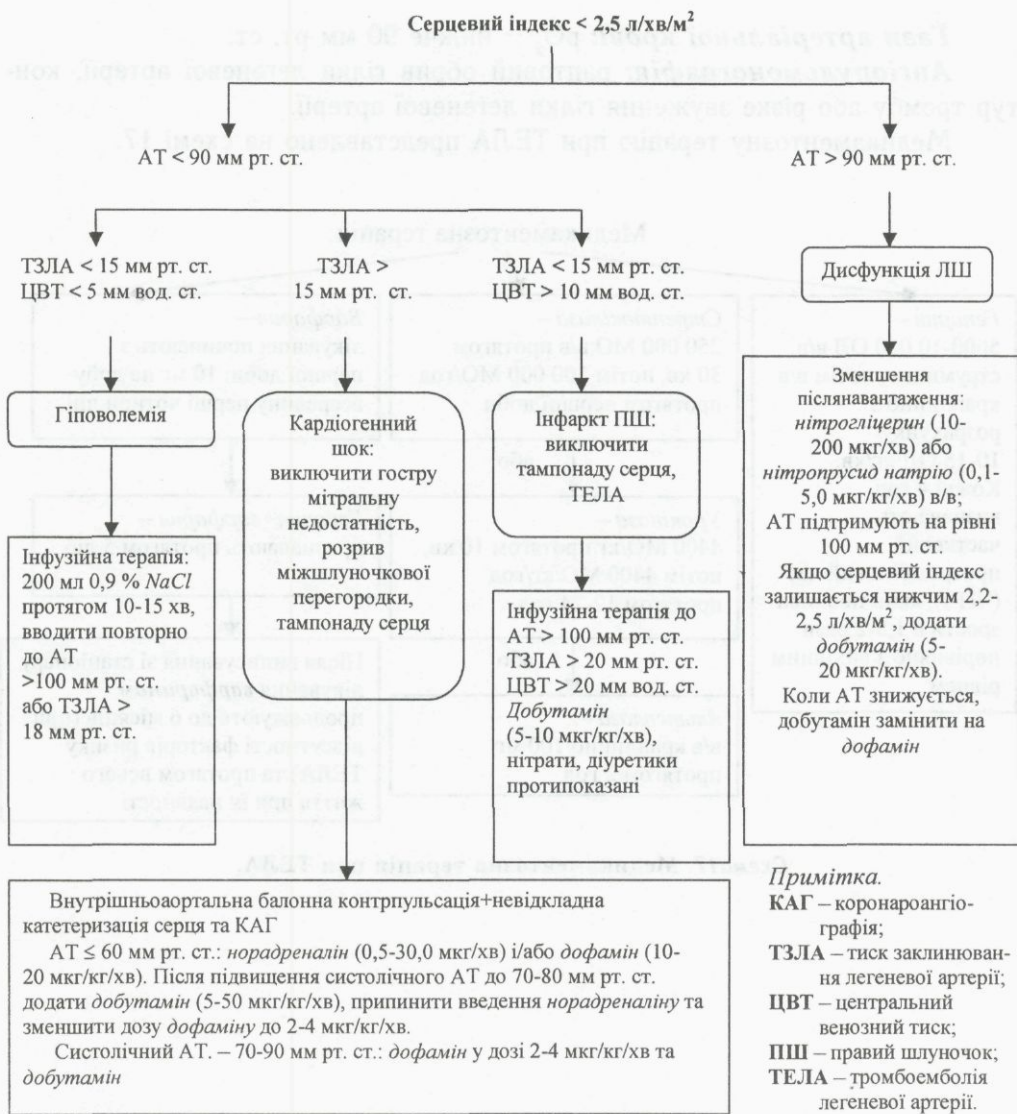


Схема 16. Лікування кардіогенного шоку залежно від параметрів гемодинаміки (М. Фрід, 1996).

галопу, супровідний тромбофлебіт, часто спостерігається невідповідність між розмірами ТЕЛА та клінічними проявами (невеликий тромб може спричинити інфаркт легені та сильний плевральний біль, тоді як при тромбемболії крупних гілок легеневої артерії єдиною скаргою може бути легка задишка).

**ЕКГ:** синдром  $S_I-Q_{III}-T_{III}$ , відхилення електричної осі серця вправо, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса,  $R_{pulmonale}$  в II, III, aVF відведеннях. Можливі передсердна та шлуночкова екстрасистолії, мерехтіння та тріпотіння передсердь.

**Гази артеріальної крові:**  $pO_2$  – нижче 90 мм рт. ст.

**Ангіопульмонографія:** раптовий обрив гілки легеневої артерії, контур тромбу або різке звуження гілки легеневої артерії.

Медикаментозну терапію при ТЕЛА представлено на схемі 17.



**Схема 17. Медикаментозна терапія при ТЕЛА.**

### 3. ПРИНЦИПИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Одним із факторів, що сприяють розвитку атеросклерозу та ІХС, є гіперхолестеринемія (ГХС) з переважним зростанням у плазмі крові рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Транспорт холестерину в організмі здійснюється в складі різних фракцій ліпопротеїдів, кожна з яких має своє певне значення для клінічного прогнозування ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. Цими фракціями є: холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Для прогнозування ризику виникнення ускладнень атеросклерозу важливе значення має також урахування рівня тригліцеридів у крові.

Підвищення концентрації в крові загального холестерину та холестерину ЛПНЩ є поганою прогностичною ознакою виникнення серцево-судинних ускладнень, тоді як збільшення концентрації ЛПВЩ, які виводять з клітин надлишок накопиченого холестерину шляхом зв'язування зі специфічними рецепторами клітинної мембрани та транспортують його частково в печінку, а частково передають ЛПДНЩ, внаслідок чого вони перетворюються в ЛПНЩ, – сприятливою.

#### Нормальні показники ліпідограми

Рівень	Показник			
	загальний ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ
Нормальний	5,2 ммоль/л (200 мг/дл)	3,4 ммоль/л (130 мг/дл)	0,9 ммоль/л (35 %)	2,3 ммоль/л (200 мг/дл)
Межовий	5,2-6,2 ммоль/л (200-240 мг/дл)	3,4-4,1 ммоль/л (130-160 мг/дл)	–	2,3-4,5 ммоль/л (200-400 мг/дл)
Підвищений	>6,2 ммоль/л (>240 мг/дл)	>4,1 ммоль/л (>160 мг/дл)	–	>4,5 ммоль/л (>500 мг/дл)

Крім гіперхолестеринемії, у прогнозуванні виникнення серцево-судинних ускладнень важливе місце посідають так звані фактори ризику. З метою їх ідентифікації та узгодження різних точок зору ВООЗ пропонує враховувати такі **фактори ризику**, як:

- артеріальна гіпертензія;
- куріння;
- недостатня фізична активність;

- гіперглікемія;
- гіперурикемія;
- порушення системи згортання крові;
- стрес;
- спадкова схильність до “ранньої” ІХС;
- чоловіча стать;
- гіперліпідемія;
- зниження рівня ХС ЛПВЩ;
- цукровий діабет.

Зміни абсолютних та відносних величин загального ХС, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів плазми крові дозволяють характеризувати зміни ліпопротеїдів та визначати типи гіперліпопротеїдемій (ГЛП).

### **Класифікація гіперліпопротеїдемій (ВООЗ, 1970)**

Тип ГЛП	Вміст у плазмі крові			Вид порушення обміну ліпопротеїдів
	загального холестерину	холестерину ЛПНЩ	тригліцеридів	
I	Підвищений	Знижений або не змінений	Підвищений або не змінений	Надлишок хіломікронів
II A	Підвищений або не змінений	Підвищений	–	Надлишок ЛПНЩ
II Б	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Надлишок ЛПНЩ та ЛПДНЩ
III	Підвищений	Знижений або не змінений	Підвищений	Надлишок хіломікронів та ЛПНЩ
IV	Підвищений	Не змінений	–	Надлишок ЛПДНЩ
V	Підвищений	Не змінений	–	Надлишок хіломікронів та ЛПДНЩ

При визначенні показань до лікування гіполіпідемічними препаратами доцільно оцінити і рівень ХС найбільш атерогенних ЛПНЩ, який розраховують за формулою Фридвальда (якщо вміст ТГ не перевищує 4,0 ммоль/л (350 мг/дл)):

$$\text{ХС ЛПНЩ (мг/дл)} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/5);$$

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2).$$

### **Класифікація гіполіпідемічних засобів**

- I. Препарати, які перешкоджають утворенню атерогенних ліпопротеїдів:
- статини;
  - похідні фібрової кислоти (фібрати);
  - нікотинава кислота;

- пробукол;
  - бензафлавін;
- II. Препарати, які гальмують всмоктування холестерину в кишечнику:
- аніонообмінні смоли або секвестрати жовчних кислот;
  - гуарем.
- III. Фізіологічні коректори ліпідного обміну, що містять фосфоліпіди та ненасичені жирні кислоти, які сприяють підвищенню вмісту ЛПВЩ:
- есенціале.

## I. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПЕРЕШКОДЖАЮТЬ УТВОРЕННЮ АТЕРОГЕННИХ ЛІПОПРОТЕЇДІВ

### Статини

Ефективними вважають такі лікарські препарати, за допомогою яких можна знизити рівні загального ХС (ЗХС) та ХС ЛПНЩ у сироватці крові до бажаних, усунути супровідну гіпертригліцеридемію (ГТГ), не викликавши при цьому зменшення вмісту ХС “антиатерогенних” ЛПВЩ, і, що важливо, при прийманні ліків знизити показники коронарної та загальної смертності.

Усім цим вимогам відповідають інгібітори 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А(ГМГ-КоА)-редуктази – статини.

**Механізм дії.** Для розуміння механізму дії статинів схематично зобразимо основні етапи біосинтезу холестерину (схема 18).

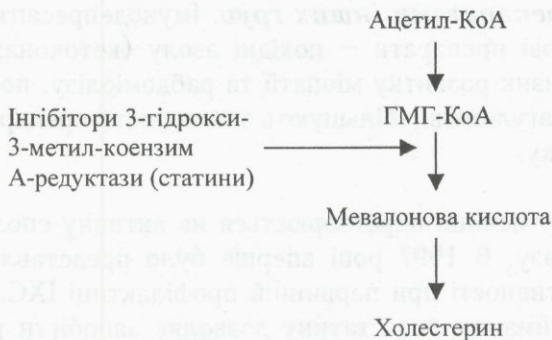


Схема 18. Основні етапи біосинтезу холестерину та механізм дії статинів.

У процесі утворення ХС у клітині бере участь фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Статини блокують активність цього ферменту, що призводить до зменшення утворення ХС.

Зниження синтезу ХС у гепатоцитах супроводжується збільшенням кількості рецепторів для ЛПНЩ, внаслідок цього з крові вибірково виводяться ЛПНЩ, що спричинює зниження їх рівня в крові.



Збільшення кількості рецепторів для ЛПНЩ сприяє зниженню в крові і рівня їх попередників – ЛПДНЩ, що також зумовлює зменшення вмісту як ЛПНЩ, так і ЗХС.

**Фармакокінетика.** Існують певні фармакокінетичні відмінності в групі статинів. Так, ловастатин та симвастатин самі по собі неактивні речовини і перетворюються в активні сполуки при активному гідролізі в печінці. Правастатин і флувастатин, навпаки, активні форми лікарської речовини. Приймання їжі суттєво впливає на системну біодоступність ловастатину, правастатину і флувастатину, але не змінює біодоступності симвастатину. Ниркова екскреція найбільша у правастатину та найменша у флувастатину. Правастатин і флувастатин не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від ловастатину та симвастатину.

**Показання до призначення:** сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу, зниження рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ, “стабілізація” атеросклеротичної бляшки, поліпшення в'язкості крові у хворих з атеросклерозом, підвищення рівня ХС ЛПВЩ, профілактика розвитку НС (мевакор), комбінована ГХС та тригліцеридемія, спадкова ГХС.

**Протипоказання:** підвищена чутливість, гостре порушення функції печінки, важка ниркова недостатність, вагітність, лактація, дитячий вік.

**Побічні ефекти:** діарея, метеоризм, диспепсичні явища, нудота, загострення панкреатиту та гепатиту, підвищення рівня трансаміназ, порушення в ЦНС (головний біль, парестезії, судоми), міопатія, астенія, фотосенсибілізація, алергічні реакції (васкуліти, кропив'янка, артралгії, тромбоцитопенія, еозинofilія, симптоми, подібні до системного червоного вовчаку).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Імунодепресанти, нікотинова кислота, протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол) – збільшують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу, посилюють ефекти непрямих антикоагулянтів, збільшують токсичність препаратів, що негативно діють на печінку.

**Ловастатин** – у печінці перетворюється на активну сполуку, яка інгібує ГМГ-КоА-редуктазу. В 1997 році вперше було представлено унікальні дані щодо його ефективності при первинній профілактиці ІХС. У результаті встановлено, що приймання ловастатину дозволяє запобігти розвитку першого коронарного нападу на 36 %, а НС – на 34 %.

**Схеми призначення.** На початку лікування призначають по 20 мг 1 раз на добу під час вечері (холестерин синтезується в основному в нічний час). Через місяць при недостатньому ефекті дозу збільшують до 40 мг (препарат можна прийняти 1 раз ввечері або по 20 мг 2 рази на добу). Ще через місяць добову дозу можна підвищити до 80 мг (по 40 мг 2 рази на добу).

**Форма випуску:** таблетки по 0,02 та 0,04 г.

**Симвастатин** – знижує рівень як нормального, так і підвищеного ЗХС, концентрацію ЛПНЩ та ЛПДНЩ, збільшує вміст ЛПВЩ та зменшує концентрацію ТГ. При спадковій відсутності рецепторів ЛПНЩ (гомозиготна сімейна ГХС) симвастатин не ефективний.

**Схеми призначення.** Приймають всередину. Починають з дози 5-10 мг 1 раз на добу, за необхідності її підвищують до 40 мг на добу (під контролем рівня ХС). При ІХС початкова доза – 20 мг 1 раз на добу ввечері.

**Форма випуску:** таблетки по 5; 10; 20; 40 мг.

#### Форми випуску та виробники симвастатину та ловастатину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Simvastatinum INN	–	–
Вазиліп	тб. 0,01; 0,02	KRKA (Словенія)
Веро-симвастатин	тб. 0,01; 0,02	Верофарм (Росія)
Зокор	тб. 0,01; 0,02; 0,04; 0,08	MSD (Швейцарія)
Зокор	тб. 0,005; 0,01; 0,02; 0,04	Merck Sharp/Dohme Idea (США)
Сильвор	тб. 0,005; 0,01; 0,02; 0,04	Ranbaxy (Індія)
Симгал	тб. 0,01; 0,02; 0,04	IVAX (США)
Симгал	тб., вкриті обол., 0,01; 0,02; 0,04	Galena/Norton Healthcare Ltd. (Чехія/ Великобританія)
Lovastatinum INN	–	–
Мевакор	тб. 0,01; 0,02; 0,04	MSD (Швейцарія)
Мевінакор	тб. 0,02; 0,04	Frosst (Німеччина)
Ровакор	тб. 0,01; 0,02	Ranbaxy (Індія)
Холетар	тб. 0,02	KRKA (Словенія)

**Правастатин** – є активною речовиною, що пригнічує відповідно описаний вище етап біосинтезу холестерину в печінці. Виводиться двома шляхами: 60 % – нирками та близько 40 % – печінкою. Через наявність двох шляхів виведення можливе компенсаторне посилення елімінації по одному з них при порушенні функції іншого органу.

**Схеми призначення.** Початкова доза – 10-20 мг 1 раз на добу перед сном. При відсутності ефекту її поступово збільшують до 40 мг 1 раз на добу. В основному достатньою є доза 20 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,01; 0,02 г.

#### Виробники правастатину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Pravastatinum INN	–	–
Ліпостат	тб. 0,02	Bristol-Myers Squibb Company (США)

**Флувастатин** – синтетичний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Гіпохолестеринемічний ефект більш

виражено спостерігається у хворих з високим рівнем холестерину. Початковий терапевтичний ефект розвивається через 4 тижні, поступово наростаючи до 8-12 тижнів. Виводиться переважно через жовчовивідні шляхи (95 %).

**Схеми призначення.** Всередину по 5 мг 1 раз на добу ввечері (початкова доза), через кожні 2 тижні дозу поступово збільшують до 20 мг 1 раз на добу, потім по 20 мг 2 рази на добу або 40 мг 1 раз на добу ввечері. При дуже високих рівнях ХС дозу можна збільшити до 40 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005; 0,02; 0,04 г.

#### Препарати флувастатину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Fluvastatinum INN	—	—
Лескол	капс. 0,02; 0,04	Novartis Pharma (Швейцарія)

**Аторвастатин кальцій** – новий синтетичний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, який забезпечує значне зниження вмісту ХС в плазмі крові. Зменшує рівень тригліцеридів до 46 %. Ефект проявляється через 2 тижні лікування, максимальний ефект – на 4 тижні. При тривалому лікуванні зростає небезпека токсичних проявів.

**Схеми призначення.** Всередину 1 раз на добу 10 мг ввечері. Дозу можна збільшувати кожні 4 тижні до максимальної – 80 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою, по 0,01; 0,02 г.

#### Лікарські форми аторвастатину кальцію

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Atorvastatinum INN	—	—
Ліпримар	тб., вкриті обол., 0,01; 0,02	Pfizer (США)
Ліпримар	тб., вкриті обол., 0,01; 0,02	Parke-Davis GmbH/Gedeckle AG (Німеччина)

До недавнього часу на медичному ринку був доступний препарат – **церивастатин (ліпобай, байкол)**, який мав сильну гіполіпідемічну дію, але внаслідок виражених побічних ефектів – зміни кольору сечі (набуває червоного або коричневого забарвлення), підвищення рівня печінкових трансаміназ, безсоння, міозитів (особливо у хворих з високою температурою тіла), рабдоміолізу – виробництво його зупинили. Рабдоміоліз – важке ускладнення, яке зумовлене лізисом клітин поперечносмугастих м'язів, що супроводжується зниженням ниркового кровообігу, гострою нирковою недостатністю та смертю хворих.

Отже, синтез нових генерацій гіполіпідемічних засобів вимагає попереднього доклінічного детального їх вивчення, а призначення хворим повинно проводитись під постійним контролем біохімічного аналізу крові (активність

трансaminaз) та аналізу маркерів м'язового розпаду (активність креатинфосфокинази).

## **Похідні фібрової кислоти**

До похідних фібрової кислоти відносять медикаментозні засоби, які проявляють переважно гіпотригліцеридемічну дію.

### **Механізм дії:**

- зменшують синтез тригліцеридів, які входять до складу ЛПДНЩ;
- збільшують активність ліпопротеїніпази, яка розщеплює ЛПДНЩ;
- підвищують активність рецепторів, що захоплюють ХС ЛПНЩ з крові, у зв'язку з чим концентрація їх у крові знижується;
- існує гіпотеза, що деякі з фібрів (фенофібрат, безафібрат) знижують активність ГМГ-КоА-редуктази та синтез холестерину.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, значною мірою зв'язуються з плазмовими протеїнами. Метаболізуються в печінці, частково виводяться в незміненому вигляді із сечею.

**Показання до призначення:** гіперхолестеринемії з тригліцеридемією (IV тип ГЛП), гіперліпідемії III типу, гіперліпідемії при цукровому діабеті.

**Противоказання:** захворювання печінки, нирок, вагітність, лактація. Не можна призначати дітям.

**Побічні ефекти:** нудота, блювання, свербіж шкіри, кропив'янка, м'язова слабкість, збільшення маси тіла (внаслідок затримки рідини), загострення жовчнокам'яної хвороби, утворення камінців у жовчних шляхах.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Фібрати посилюють дію кумаринових антикоагулянтів, саліцилатів, пероральних протидіабетичних засобів, у хворих на цукровий діабет можуть спричиняти гіпоглікемію.

Першим з представників групи було синтезовано **клофібрат (ліпамід)**, який у даний час не застосовується у зв'язку з властивістю сприяти утворенню каменів у жовчному міхурі.

**Безафібрат** – ефективний при первинних і вторинних ГЛП. Значно підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Лікування може тривати від 2 до 4 років. Знижує рівень ХС ЛПДНЩ. Відрізняється відсутністю гепатотоксичності. Показаний при гіперліпідеміях IV, V типів, цукровому діабеті.

**Схема призначення.** По 0,2 г 3 рази на добу; по 0,4 г (продовжена форма) – одноразово.

**Форма випуску:** таблетки по 0,2 г; продовжена форма – таблетки по 0,4 г.

**Фенофібрат** – позитивною є його властивість знижувати рівень сечової кислоти, що дозволяє призначати препарат хворим з гіперурикеміями та гіперліпідеміями. Найбільш ефективно (разом із ципрофібратом) зменшує вміст ХС ЛПНЩ.

### Форми випуску безафібрату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Bezafibratum INN	—	—
Безаліп	тб. 0,2	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Безаліп	тб. 0,2	Roche (Швейцарія)
Безаліп-ретард	тб. 0,4	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Безамідин	тб. 0,2	KRKA (Словенія)
Безафібрат	тб. 0,2; тб. ретард 0,4	Boehringer-Mannheim (Австрія)

**Схема призначення.** По 0,1 г 2 рази на добу або по 0,1 г вранці та по 0,2 г ввечері, або по 0,2 г (продовжена форма) 1 раз на добу ввечері.

**Форма випуску:** капсули по 0,1 г; продовжена форма (**ліпантил 200М**) – по 0,2 г.

### Препарати фенофібрату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Fenofibratum INN	—	—
Анкебін	капс. 0,1	Volpino (Аргентина)
Грофібрат	капс. 0,1	Polfa (Польща)
Ліпантія	капс. 0,1	Gedeon Richter (Угорщина)
Ліпантил 200М	капс. 0,2	Lab. Fournier (Франція)
Ліпіл	капс. 0,1	Ibim (Італія)
Нормаліп	капс. 0,1	Knoll (Німеччина)

**Гемфібрат** – швидко всмоктується при прийманні всередину. Пік концентрації спостерігається через 1-2 год. Екскретується в основному нирками. Знижує рівень тригліцеридів. Ефективний при всіх типах ГЛП, крім першого.

**Схема призначення.** По 0,3 г 2 рази на добу або по 0,45 г 2 рази на добу.

**Форми випуску:** капсули по 0,3 г; таблетки, вкриті оболонкою, по 0,45; 0,6 г.

### Форми випуску гемфібрату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Naemfibratum INN	—	—
Болутол	тб. 0,45	Hubber (Іспанія)
Гевілон	тб. 0,45; 0,6	Chemapol (Чеська Республіка)
Гевілон	тб. 0,45	Lechiva (Чехія)
Гевілон, лопід	тб. 0,45; 0,6	Godecke/Parke-Davis (Німеччина/США)
Ліпідем	тб. 0,45	Tide Pharmaceuticals (Індія)
Ліпозид	тб. 0,45	Pierrel (Італія)
Лопід	капс. 0,3; тб. 0,6	Parke-Davis (США)
Регулін	капс. 0,3	Amoun (Єгипет)

**Ципрофібрат** – сприяє регресу шкірних ксантом. Знижує концентрацію ТГ і ЗХС та збільшує вміст ЛПВЩ.

**Схема призначення.** По 0,1 г 1 або 2 рази на добу.

**Форма випуску:** капсули по 0,1 г.

#### Виробники ципрофібрату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ciprofibratum INN	—	—
Ліпанор	капс. 0,1	Sanofi-Synthelabo (Франція)

### Нікотинова кислота

Препарат є водорозчинним вітаміном групи В.

#### Механізм дії:

- зменшує утворення в печінці ЛПДНЩ та знижує концентрацію в крові ТГ;
- зменшує утворення ЗХС та ЛПНЩ;
- пригнічує мобілізацію жирних кислот з жирової тканини;
- збільшує розмір ЛПНЩ, що утруднює їх інфільтрацію в інтиму артерій;
- значно більше, ніж інші гіполіпідемічні препарати, підвищує рівень ЛПВЩ.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, входить до складу ферментів, які є носіями водню, – нікотинаденіндинуклеотиду (НАД) та нікотинаденіндинуклеотиду фосфату (НАДФ). Бере участь у транспорті фосфору.

**Показання до призначення:** ГЛП II А, II Б, III, IV та V типів, гіперхолестеринемії в поєднанні з гіпертригліцеридеміями, ІХС з ГХС, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, спазм судин головного мозку, рани, які погано загоюються, хронічні гастрити зі зниженою кислотністю.

**Протипоказання:** гіперчутливість, порушення функції печінки, подагра, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

**Побічні ефекти:** порушення функції печінки (в основному при призначенні великих доз), гіперемія шкіри (збільшення перфузії простагландинів з вазодилатуючим ефектом), можливий розвиток гіперглікемії, підвищення рівня сечової кислоти в крові, свербіж шкіри, виникнення на шкірі темних плям, які зникають після відміни препарату.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Зменшує токсичність неоміцину, попереджує індуковане ним зниження рівня ЛПВЩ.

**Схеми призначення.** Починають з 1 таблетки (0,05 г) на ніч, поступово збільшуючи дозу до 0,05 г 2 рази на добу, а потім – 0,05 г 3 рази на добу, і так протягом місяця, досягнувши добової дози 3-4 г.

О.М. Окороків наводить іншу схему:

- перший тиждень – 0,1 г 3 рази на добу;
- другий тиждень – 0,2 г 3 рази на добу;

третій тиждень – 0,4 г 3 рази на добу;

четвертий тиждень – 1,0 г 3 рази на добу.

Перед прийманням нікотинової кислоти (за 30 хв) призначають 0,325 г аспірину, в раціон рекомендують включати продукти, багаті на метіонін.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 г; 1 % розчин в ампулах по 1 мл.

**Нікошпан** – комбінований препарат нікотинової кислоти та но-шпи.

**Схема призначення.** По 1 таблетці 3 рази на добу або по 1-2 мл 1-2 рази на добу, або в/в чи в/а 1-2 мл.

**Форми випуску:** таблетки по 0,078 г но-шпи+0,022 г нікотинової кислоти; ампули по 0,0642 г.

**Нікотинамід** – препарат є амідом нікотинової кислоти. Малоефективний при зниженні рівня ліпідів.

**Схеми призначення.** В/в, в/м та п/ш по 1-2 мл 1-2 рази на добу; всередину по 0,025 або 0,05 г 3 рази на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,015; 0,025; 0,05 г; 1 % розчин в ампулах по 1 мл та 2,5 % – по 1,0 та 2,0 мл.

**Ендурацин** – пролонгована лікарська форма нікотинової кислоти виробництва США.

**Схеми призначення.** По 1 таблетці на добу – перший тиждень, по 2 таблетки 1 раз на добу – другий тиждень, по 3 таблетки на добу – третій тиждень. Нормалізація рівня холестерину відбувається через 1,5 місяця.

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою, що містять 0,5 г нікотинової кислоти.

**Ксантинолу нікотинат** – препарат поєднує групи нікотинової кислоти та теофіліну.

**Протипоказання:** ГІМ, вагітність, СН II Б-III ст., гострі геморагії, підвищена чутливість (або протипоказання до введення теофіліну), виразкова хвороба в стадії загострення, лабільний АТ.

**Схеми призначення.** По 1 таблетці 3 рази на добу, за необхідності дозу збільшують до 2-3 таблеток 3 рази на добу. В/м вводять по 2 мл (0,3 г) 1-3 рази на добу. В/в вводять дуже повільно по 2 мл 1-2 рази на добу або 10 мл 15 % розчину розводять у 500 мл глюкози та вводять в/в краплинно.

**Форми випуску:** таблетки і драже по 0,015 г; 15 % розчин в ампулах по 2 мл та 15 % розчин для в/в краплинного введення в ампулах по 10 мл; таблетки ретард по 0,5 г.

## Форми випуску та виробники ксантинолу нікотинату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ксантинолу нікотинат INN	—	—
Ксанідил	тб., вкриті обол., 0,15; 0,5	Lechiva (Чеська Республіка)
Ксанітол	амп. 10,0 (в 1 мл – 0,15 акт. реч.); амп. 2,0; др.ретард 0,5	ICN Galenika (Югославія)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15; тб. ретард. 0,5; 2 мл розчину для ін'єкцій, що містить 300 мг ксантинолу нікотинату	Polfa (Польща)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15; амп. 15 % – 1,0	Галичфарм (Україна)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15	Лексім-Харків (Україна)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15	Луганський ХФЗ (Україна)
Ксантинолу нікотинат	тб. 0,15	Монфарм (Україна)
Теонікол	тб., вкриті обол., 0,15	Farmos (Фінляндія)
Циркулан	тб. 0,15; амп 0,5%. 2,0 (0,15 акт. реч.)	Unipharm (Ізраїль)

## Пробукол

**Пробукол** – ефективний гіпохолестеринемічний засіб. Знижує рівень ЗХС, ЛПНЩ, але, разом із тим, може зменшувати і рівень ЛПВЩ. На вміст ТГ не впливає.

### Механізм дії:

- приєднується до складу ЛПНЩ, у зв'язку з чим полегшується їх виведення з крові;
- активує “зворотний транспорт” холестерину із клітин у печінку, сприяючи його виведенню;
- зменшує здатність ЛПНЩ окиснюватись (антиоксидний ефект), що знижує їх можливість проникати в субендотеліальний шар та викликати прогресування атеросклерозу.

**Фармакокінетика.** Повільно всмоктується при прийманні всередину. Виділяється в основному з жовчю, в невеликій кількості – із сечею. Терапевтичний ефект розвивається протягом двох місяців. Препарат довго зберігається в жировій тканині, поступово виділяючись у кров протягом 6 місяців після його відміни.

**Показання до призначення:** ГЛП II А, II Б та IV типів, вторинні гіперхолестеринемії.

**Протипоказання:** вагітність, лактація, низький рівень ЛПВЩ, шлуночкові аритмії.

**Побічні ефекти:** подовження інтервалу Q-T на ЕКГ (інтервал Q-T відображає сумарний час деполяризації та реполяризації шлуночків і має



назву електричної систоли серця; в нормі Q-T розраховують за формулою:  $Q-T = K \cdot RR$ , де K – коефіцієнт (для жінок – 0,40; для чоловіків – 0,37); RR – тривалість серцевого циклу в секундах; під час лікування пробуколом необхідний контроль величини Q-T), шлуночкові аритмії, які виникли внаслідок подовження Q-T, диспепсичні розлади.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Не можна поєднувати з ААП, які подовжують Q-T (хінідин, кінілентин, новокаїнамід, дизопірамід, аймалін, флекаїнід, інкаїнід та ін.).

**Схема призначення.** По 0,5 г 2 рази на добу під час їди.

**Форма випуску:** таблетки по 0,25 г.

#### Виробники пробуколу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Probucolem INN	–	–
Ліпомал	тб. 0,25	Alcaloid (Македонія); Merrell Dow (США)
Лурсел	тб. 0,25	Hoechst (Німеччина)

### Бензафлавін

Бензафлавін – є похідним рибофлавіну, має властивості вітаміну B<sub>2</sub>. Знижує в крові рівень ЗХС та ТГ. Ефект проявляється вже на 2-4 день лікування.

**Механізм гіполіпідемічного ефекту:**

- підвищує енергетичний обмін у мітохондріях;
- сприяє зростанню вмісту флавінів;
- має антиоксидні властивості.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується у дванадцятипалій кишці, проникає у всі органи і тканини, в грудне молоко.

**Показання до призначення:** зниження рівнів глюкози, ЗХС, ТГ, цироз печінки, гіпербілірубінемія, виразки рогівки.

**Противпоказання:** підвищена чутливість.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Алкоголь, трициклічні антидепресанти, фенотіазини зменшують ефективність.

**Схема призначення.** По 0,04-0,06 г 1-2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,04 г.

## II. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ГАЛЬМУЮТЬ ВСМОКТУВАННЯ ХОЛЕСТЕРИНУ В КИШЕЧНИКУ

### *Аніонообмінні смоли або секвестрати жовчних кислот*

**Холестирамін** – є аніонообмінною смолою. Препарат зменшує рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ.

**Механізм дії.** Препарати цієї групи зв'язуються в кишечнику з жовчними кислотами, утворюючи комплекси, і таким чином ізольовують їх (секвеструють). Виникає необхідність у підтриманні певної концентрації жовчних кислот, збільшується, відповідно, і потреба в їх попереднику – ХС. Зростають синтез холестерину та кількість рецепторів, які взаємодіють з ЛПНЩ, що транспортують холестерин. Отже, таким чином відбувається посилене виведення холестерину через кишечник.

**Фармакокінетика.** Препарати не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, а проявляють свою дію в кишечнику.

**Показання до призначення:** гіперліпопротеїдемії II А та II Б типів, вторинні гіперхолестеринемії.

**Протипоказання:** порушення функції кишечника (метеоризм, закрепи, проноси), гіповітаміноз вітамінів А, D, E, K.

**Побічні ефекти:** здуття живота, проноси, закрепи, зв'язування та виведення жиророзчинних вітамінів А, D, E, K.

**Схема призначення.** Препарат приймають у дозі від 4 до 24 г на добу, попередньо розчинивши в рідині. Добову дозу 8-16 г ділять на 2 прийоми, 24 г – на 3-4 прийоми.

**Форми випуску:** порошок по 500 г у поліетиленових мішечках; пакетики по 4 г.

#### Форми випуску холестираміну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Холестирамін INN	–	–
Кванталан	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Bristol-Myers Squibb (США) Frika (Австрія)
Квестран	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Bristol-Myers Squibb (США)
Квестран Лайт	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Bristol-Myers Squibb (США)
Колестран	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Forment (Італія)
Холестан	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Zdravle (Югославія)
Холібар	пакет по 5,0 (4,0 акт. реч.)	Parke-Davis (США)

**Колестирол (холестирол, холестип)** – аніонообмінна смола.

**Механізм дії, фармакокінетика, показання до призначення, протипоказання та побічні ефекти** (див. холестирамін).

**Схеми призначення.** По 5 г всередину 2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 15 г 2 рази на добу.

**Форма випуску:** пакетики по 5 г.

**Гуарем** – є харчовим додатком рослинного походження. Гуарові волокна при намочуванні набухають у кишечнику.

**Механізм гіпохолестеринемічного ефекту:**

- внаслідок розтягнення шлунка та кишечника препарат знижує апетит і сприяє гіпохолестеринемії;
- гуарем зв'язує жовчні кислоти в кишечнику, це стимулює їх синтез із холестерину, збільшується кількість рецепторів ХС ЛПНЩ, внаслідок чого зростає їх виведення з плазми.

**Фармакокінетика.** Гуарем у шлунково-кишковому тракті не всмоктується, діє місцево, викликаючи секвестрацію жовчних кислот.

**Показання до призначення:** переважно II А тип ГЛП.

**Протипоказання:** порушення функції кишечника.

**Побічні ефекти:** закрепи, проноси, метеоризм.

**Схеми призначення.** Перший тиждень – по 2,5 г 3 рази на добу, другий тиждень – по 5,0 г 3 рази на добу, третій тиждень – по 5,0 г 5 разів на добу. Максимальна добова доза – 25 г.

**Форма випуску:** гранули блідо-жовтого кольору в пакетиках по 5,0 г. Виробник – Orion (Фінляндія).

### **Рекомендована терапія залежно від типу ГЛП**

Тип ГЛП	Препарати
I	Нікотинова кислота, діста
II А	Холестирамін, нікотинова кислота, холестирол, пробукол, правастатин, ловастатин, симвастатин
II Б	Нікотинова кислота, клофібрат, флувастатин, безафібрат, ловастатин, правастатин, пробукол
III	Клофібрат, фенофібрат, безафібрат, аторвастатин, нікотинова кислота
IV	Клофібрат, ципрофібрат+секвестранти жовчних кислот, нікотинова кислота, пробукол
V	Клофібрат, ципрофібрат, нікотинова кислота

**Показання, схеми призначення, характеристика основних класів гіполіпідемічних препаратів**

1	2	3	4	5	6	7
Клас, назва препарату	Вплив на ліпідний спектр плазми крові	Початкова доза (г)	Максимальна доза (г)	Показання	Протипоказання	Застереження
		3	4	5	6	7
Статини						
Аторвастатин кальцій	▼ТТ ▼ЗХС ▼ЛПНЦ	0,01 1 раз на добу, поступово збільшуючи дозу до максимальної	0,08	Гомозиготна сімейна ГХС, змішана ГЛП, гетерозиготна ГХ	Захворювання печінки в гостру фазу, вагітність, лактація	Фібрати, еритроміцин, протитрибкові препарати збільшують ризик міопатії
Симвастатин (зокор)	▼ЗХС ▼ХС ЛПНЦ ▲ЛПВЦ	0,005-0,010 1 раз на добу на ніч. Середня доза – 0,02 1 раз на добу	0,04	Комбінована ГХС і тригліцеридемія, попередження повторних інсультів	Порушення функції печінки, ниркова недостатність, вагітність, дитячий вік	Імунодепресанти, нікотинова кислота, протитрибкові препарати підвищують ризик міопатії та рабдоміолізу
Правастатин (правахол)	▼ЛПНЦ ▼ЗХС ▲ЛПВЦ ▼ЛПДНЦ	0,01-0,02 1 раз на добу перед сном	0,04	Гіперліпідемія II А, II Б типів, сімейна гіперхолестеринемія, гіперліпідемія без ІХС (профілактика)	Підвищена чутливість, порушення функції печінки	—
Флувастатин (лескол)	▼ЛПНЦ ▼ТТ ▲ЛПВЦ (незначно) ▼ЛПДНЦ	0,005 1 раз на добу ввечері, через 2 тижні дозу збільшують до 20 мг 1 раз на добу	0,08	Первинна гіперхолестеринемія (за винятком гомозиготної) II А та II Б типів	Порушення функції печінки, гіперчутливість	Не ефективний при ГЛП V типу. Посилюють ефект β-блокатори, ризик міопатії – еритроміцин, циклоспорин, нікотинова кислота, імунодепресанти

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6	7
				Фібрати		
Безафібрат (бесаліп)	▼ТГ ▼ЗХС ▼ЛПДНЦ ▲ЛПВЦ	0,2-3 рази на добу або 0,4 (пролонг.) 1 раз на добу	0,6 0,4	ГЛП IV, V типів при цукровому діабеті	Нудота, блювання, висипка на шкірі	Добре переносяться, порушень функції печінки не викликає
Фенофібрат	▼ЛПНЦ	0,1-2 рази на добу або 0,2 ввечері та 0,1 вранці, або 0,2 (пролонг.) 1 раз на добу	0,3 0,2	ГЛП II А, II Б, III, IV, V типів	ГЛП I типу	Шлунково-кишкові порушення, свербіж, міалгія, головний біль, безсоння, імпотенція
Гемфіброзил (тевілон)	▼ЗХС ▼ЛПДНЦ ▲ЛПВЦ ▼ТГ	0,2-2 рази на добу, 0,45 2 рази на добу	0,8-1,6	ГЛП II А, II Б, III, IV типів, гіпертригліцеридемія	ГЛП I типу	Нудота, діарея, анемія, лейкопенія, рідко може викликати утворення жовчних каменів
Ципрофібрат	▼ТГ ▼ЗХС ▲ЛПВЦ	0,1-1 раз на добу, 0,2 1 раз на добу	0,2	ГЛП при цукровому діабеті, наявність шкірних ксантом, гіпертригліцеридемія	ГЛП I типу	Дані про безпечність відсутні
Нікотинава кислота	▼ЛПДНЦ ▼ЛПНЦ ▼ТГ ▼ЗХС	1 мл 1 % розчину – 1-2 рази на добу, або 1-й тиждень – 0,1 3 рази на добу. 2-й тиждень – 0,2 3 рази на добу. 3-й тиждень – 0,4 3 рази на добу. 4-й тиждень – 1,0 3 рази + 0,325 аспірину 1 раз на добу	3 мл	ГЛП II А, II Б, III, IV типів	Захворювання печінки, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки, подагра	При лікуванні великими дозами виникають на шкірі темно-коричневі плями

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6	7
Нікошпан (нікотинова кислота+но- шпа)	—“—	1 тб. 3 рази на добу 1-2 мл 1 раз на добу	3 тб. 2 мл	—“—	—“—	—“—
Ендурацин (вир. США)	—“—	1-й тиждень — 0,5 1 рази на добу. 2-й тиждень — 1,0 1 рази на добу. 3-й тиждень — 3,0 1 рази на добу.	3,0	—“—	—“—	—“—
Ксантинолу нікотинад	—“—	0,15 3 рази на добу	2-3 тб. 3 рази на добу	—“—	—“—	—“—
Пробукол (фенбукол)	▼ЗХС ▼ЛПНЦ ▲ЛПВЩ	0,5 2 рази на добу під час їди	1,0	ГЛП II А, II Б, IV типів	Подовження інтервалу Q-T. Не можна послнувати з антиаритмічними препаратами, які подовжують Q-T	Сприяє регресії ксантоми
Бензафлавін	▼ЗХС ▼ПГ	У середньому 0,04-0,06 1- 2 рази на добу	0,12	ГХС, гіпертри- гліцеридемія	Підвищена чутливість	Забарвлене сечу в жовтий колір

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6	7
		Аніонообмінні смоли (секвестранти жовчних кислот)				
Холестирамін (вазозан, кванталан)	▼ ЗХС ▼ ХС ЛПНЦ ▲ ЛПВЩ ▼ ТГ (незначно)	Порошок по 500 г; 4,0-8,0 2-3 рази на добу	4,0-24,0	ГЛП II А типу, вторинні ГХС без підвищення рівня ТГ	Добре переноситься, коліти, гіповітаміноз А, D, Е, К, пору- шення функції кишечника (проноси, закрепи, метеоризм)	Порушує засвоєння жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. Можуть бути закрепи, диспепсичні розлади, метеоризм
Колестипол (холестипол, холестип)	▼ ЗХС ▼ ЛПНЦ ▲ ЛПВЩ ▼ ТГ	5,0 г 2 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 15,0 г 2 рази на добу	30,0	ГЛП II А типу, вторинні ГХС без підвищення рівня ТГ	— " —	— " —
Гуарем	▼ ЗХС ▼ ЛПНЦ ▲ ЛПВЩ ▼ ТГ	1-й тиждень — 2,5 3 рази на добу. 2-й тиждень — 5,0 3 рази на добу. 3-й тиждень — 5,0 5 рази на добу	25,0	ГЛП II А типу	Закрепи, нудота, метеоризм, рідкі випорожнення	Має гіпоглікемічну дію

Примітка.

▼ — зниження концентрації;  
▲ — підвищення концентрації.

### III. ФІЗІОЛОГІЧНІ КОРЕКТОРИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ЩО МІСТЯТЬ ФОСФОЛІПІДИ ТА НЕНАСІЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ПІДВИЩЕННЮ ВМІСТУ ЛПВЩ

#### *Есенціале Н.*

**Клінічна фармакологія.** Нормалізує метаболізм ліпідів та білків (підвищує вміст ЛПВЩ), сприяє активації і захисту фосфоліпідозалежних ферментних систем, покращує детоксикаційну функцію печінки, відновлює її клітинну структуру.

**Показання до призначення:** цирози печінки (в тому числі й кардіальні), жирова дегенерація печінки, хронічні гепатити, некроз клітин печінки, прекома та печінкова кома, токсичні ураження печінки, токсикоз вагітності; перед- та післяопераційне втручання в ділянці гепатобіліарної зони, радіаційний синдром.

**Протипоказання:** відсутні.

**Побічні ефекти:** дуже рідко при прийманні великих доз – діарея.

**Схеми призначення.** Лікування починають з комбінованої парентеральної та пероральної терапії. Курс лікування – як мінімум 3 місяці.

В/в вводять вміст 2-4 ампул, попередньо розведених кров'ю хворого у співвідношенні 1:1. Після цього продовжують приймання капсул протягом 2 місяців.

**Форми випуску:** капсули по 300 мг; розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 мл (250 мг).

#### **Виробники есенціале**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Есенціале INN	—	—
Есенціале Р	капс. 0,3; амп. по 5 мл (0,25 акт. реч.)	Aventis/Rhone-Poulenc Rorer (Франція/Німеччина)
Ліпостабіл	амп. по 5 мл (0,25 акт. реч.)	Rhone-Poulenc Rorer (Німеччина)
Ліпостабіл-форте	капс. 0,3	Rhone-Poulenc Rorer (Німеччина)



## 4. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ

Аритмологія як вчення про порушення серцевого ритму стала невід'ємною складовою частиною кардіології. Лікування хворих зі складними порушеннями ритму вимагає розуміння причини їх виникнення (встановлення діагнозу захворювання, яке викликало аритмію), знань електрофізіологічних механізмів їх "запуску", що допоможе підібрати відповідний препарат для лікування, визначення ступеня ризику раптової коронарної смерті, доцільності призначення медикаментозної терапії. Наявність шлуночкових екстрасистолій у пізню госпітальну фазу ІМ вважають предиктором раптової коронарної смерті на першому році після ІМ (особливо, коли ФВ лівого шлуночка менша 40 %), призначення ж  $\beta$ -адреноблокаторів таким хворим попереджує виникнення фатальних аритмій та повторних інфарктів. Отже, саме такі міркування та факти зумовили широке використання антиаритмічної терапії у хворих на ІХС.

**Класифікація порушень ритму та провідності серця** (робоча група: д-р мед. наук О.С. Сичов, доц. Є.О. Білинський, чл.-кор. НАН та АМН України, проф. В.А. Бобров, проф. В.І. Денисюк, д-р мед. наук А.С. Стичинський, проф. В.К. Тащук)

### І. ПОРУШЕННЯ УТВОРЕННЯ ІМПУЛЬСУ

**Синусова:** *тахікардія* (більше 90 комплексів за 1 хв)  
*синусова брадикардія* (менше 60 комплексів за 1 хв)  
*синусова аритмія*

**Зупинка (відмова) синусового вузла**

**Висковзуючі комплекси та ритми:** — *передсердні* | повільні  
— *з АВ-з'єднання*  
— *шлуночкові* | прискорені

**АВ-дисоціації**

**Міграція надшлуночкового водія ритму**

**Екстрасистолія (передчасна деполяризація):**

- *передсердна*
- *передсердно-шлуночкова (атріовентрикулярна)*
- *шлуночкова:* — поодинокі (до 30 за годину)
  - часті (30 та більше за годину)
  - алоритмія (бі-, три-, квадригемінія)

- поліморфна
- парна
- рання (R на T)

#### Тахікардії:

- реципрокні - хронічні
- вогнищеві - пароксизмальні
- надшлуночкові: - синопередсердні (синоатріальні)
- передсердні
- передсердно-шлуночкові (атріовентрикулярні): - вузлова: звичайного типу
- незвичайного типу
- з додатковими провідними шляхами: ортодромна
- антидромна
- шлуночкові: - нестійка (від 3 шлуночкових комплексів до 30 секунд)
- стійка (більше 30 секунд)
- мономорфна
- поліморфна
- постійно-повертна

#### Фібриляція та тріпотіння передсердь

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>пароксизмальна</b><br/>(ритм відновлюється самостійно протягом 48 годин)</li> <li>- <b>персистуюча</b><br/>(для відновлення синусового ритму необхідне втручання)</li> <li>- <b>постійна</b><br/>(синусовий ритм відновити неможливо або недоцільно)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>брадисистолічна</b><br/>(частота шлуночкових скорочень менша 60 за 1 хв)</li> <li>- <b>тахісистолічна</b><br/>(частота шлуночкових скорочень більша 90 за 1 хв)</li> </ul> |
|---|--|

#### Фібриляція і тріпотіння шлуночків

### II. ПОРУШЕННЯ ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ

#### Синоаурикулярні блокади

#### Атріовентрикулярні блокади: I ст.

II ст.:

III ст.

I типу (Мобітц I)

II типу (Мобітц II)

## Внутрішньошлуночкові блокади

**Однопучкові:** блокада правої ніжки пучка Гіса  
блокада передньо-верхнього  
розгалуження лівої ніжки пучка Гіса  
блокада задно-нижнього  
розгалуження лівої ніжки пучка Гіса

постійні

перехідні

**Двопучкові:** блокада лівої ніжки пучка Гіса  
блокада правої ніжки пучка Гіса та  
передньо-верхнього розгалуження  
блокада правої ніжки пучка Гіса та  
задно-нижнього розгалуження

**Трипучкові**

## III. КОМБІНОВАНІ ПОРУШЕННЯ УТВОРЕННЯ ТА ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ

**Парасистолії:** – передсердна  
– з АВ-з'єднання  
– шлуночкова

## IV. ЗАХВОРЮВАННЯ, СИНДРОМИ ТА ФЕНОМЕНИ

**Ідіопатичні форми аритмій**

**Синдроми та ЕКГ-феномени передзбудження шлуночків:**

- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта
- синдром вкороченого інтервалу PR (Лауна-Ганонга-Левіне)

**Синдром ранньої реполяризації шлуночків**

**Синдром подовженого інтервалу QT:** – уроджений  
– набутий

**Синдром слабкості синусового вузла**

**Синдром Морганї-Адамса-Стокса**

**Аритмогенна дисплазія правого шлуночка**

**Синдром Бругада**

**Синдром Фредерика**

**Раптова серцева смерть (аритмічна)**

– смерть наступила протягом  
години після виникнення  
симптомів захворювання:

- з відновленням серцевої діяльності
- зупинка серця (незворотна)

– смерть наступила більше  
години після виникнення  
симптомів захворювання:

– фібриляція шлуночків вказується при можливості  
– асистолія  
– електромеханічна дисоціація

- з відновленням серцевої діяльності
- зупинка серця (незворотна)

## V. АРИТМІЇ ПРИ НОРМАЛЬНІЙ АБО ПОРУШЕНІЙ ФУНКЦІЇ КАРДІОСТИМУЛЯТОРІВ РІЗНОГО ТИПУ

### *Методи діагностики*

На початку століття вперше за допомогою електродного катетера було зареєстровано електричну активність пучка Гіса. Дане відкриття зробило можливим вивчення механізмів порушення серцевого ритму, провідності, виявлення джерел ектопічних ритмів, диференціювання тахікардій з різними морфологіями комплексів QRS. Ця методика спочатку отримала назву – вивчення пучка Гіса, а з 1970 року була перейменована в ЕФД – електрофізіологічне дослідження (рис. 1). Суть її полягає в тому, що під місцевою анестезією пунктують та катетеризують великі вени (стегнові або підключичні) та під рентгенологічним контролем встановлюють ендокардіальні електроди в різних відділах серця, після чого реєструють ендокардіальні електрокардіограми із синхронним записом стандартних та грудних відведень ЕКГ. Після аналізу базових інтервалів виконують стимуляцію різних камер серця.

ЕФД допомагає виявити місця ектопічних вогнищ, визначити ЧСС, яка “запускає” аритмію, підібрати лікарські засоби для лікування, провести через катетерну деструкцію субстрату аритмії.

Трансмембранний потенціал дії (ТМПД) скоротливих м'язових клітин протягом усієї діастолічної фази (4) стабільно підтримується на одному рівні, що відповідає приблизно 90 мV (рис. 2). Внаслідок накопичення в клітині все більшої кількості позитивних іонів негативний заряд внутрішньої поверхні мембрани частково нейтралізується, різниця потенціалів між внутрішньою і зовнішньою поверхнями мембрани поступово зменшується, і, при досягненні 60 мV, відкриваються канали для швидкого проникнення іонів  $\text{Na}^+$ , що викликає швидку деполяризацію (фаза 0 ТМПД), виникає збудження, яке є імпульсом до деполяризації інших клітин міокарда.

### *Молекулярні та клітинні механізми дії антиаритмічних препаратів*

Антиаритмічні препарати (ААП) пригнічують різні порушення нормального серцевого ритму, змінюючи функціонально важливі структури клітин, зокрема рецептори та іонні канали.

**Адренергічні рецептори.** Ідентифіковано три підгрупи  $\alpha_1$ -рецепторів, які зв'язані через регуляторні протеїни з функцією  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса, калієвим каналом та фосфоліпазою C. Доведено, що стимуляція  $\alpha_1$ -рецепторів провокує виникнення аритмії за тригерним механізмом.

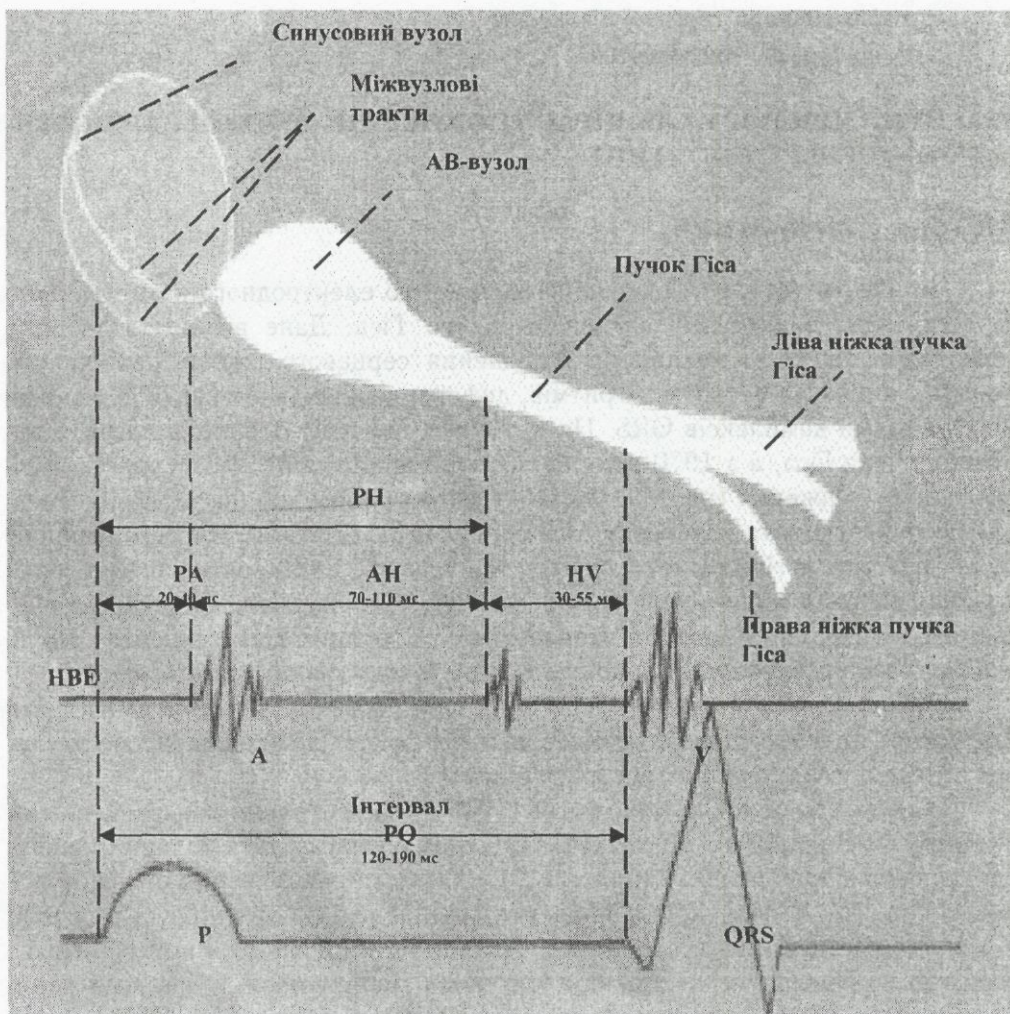
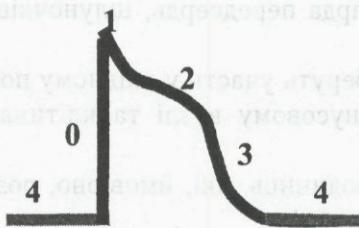


Рис. 1. Провідна система серця.

*Примітка.* РА – час проведення по правому передсердю – від початку Р до передсердного потенціалу А на електрограмі пучка Гіса (ЕПГ) (в нормі – 20-40 мс); АН – час проведення по АВ-вузлу – інтервал між початком активації передсердь (А) і початком активації пучка Гіса (Н) на ЕПГ (в нормі – 70-110 мс); Н – час проведення по пучку Гіса – ширина потенціалу пучка Гіса (Н) на ЕПГ (в нормі – не більше 25 мс); НV – час проведення по системі Гіса-Пуркінє – інтервал від початку потенціалу Н на ЕПГ до початку комплексу QRS на поверхневій ЕКГ (в нормі – 30-55 мс).



Примітка. 4 – фаза поляризації;  
0 – фаза деполяризації;  
1, 2, 3 – фази реполяризації.

Рис. 2. Фази трансмембранного потенціалу дії кардіоміоцитів.

**$\beta$ -адренорецептори.** Стимуляція цих рецепторів моделює кальцієві канали (L-тип), різні калієві, натрієві канали та канали хлору. Посилення  $\beta$ -адренергічної активності супроводжується збільшенням вольтажозалежного калієвого та вольтажонезалежного потоку хлору. В клініці роль  $\beta$ -адренергічної активності в розвитку аритмій демонструється ефективністю блокаторів  $\beta$ -рецепторів у хворих на ІХС, які перенесли ІМ і мають високий ризик раптової коронарної смерті, викликані фібриляцією шлуночків.

**Мускаринові рецептори.** У серці в основному представлені  $M_2$ -рецептори, які зв'язані з калієвим каналом (Ik). Взаємодіючи з протеїном (Gi), вони інгібують аденілатциклазу та моделюють роботу кальцієвого (Ica), калієвого (Ik) та, частково, натрієвого (INa-v) каналів. Мускаринові агоністи (наприклад, ацетилхолін) пригнічують АВ-провідність та функцію синусового вузла.

**Пуринергічні рецептори ( $A_1$ )** зв'язані з функцією калієвого каналу. Стимулятором їх є аденозин. Клінічне значення цих рецепторів характеризує висока ефективність аденозину при лікуванні АВ-вузлових тахікардій.

**Канали.** Канали є великими глікопротеїдами, що розташовані в мембрані клітин, у яких під впливом електричних (вольтажозалежні) або хімічних (лігандозалежні) стимулів утворюються пори, через які проходять іони. Залежно від механізму, яким відкривається канал, їх поділяють на вольтажо- та лігандозалежні (ацетилхоліно- та аденозинозалежні), вхідні та вихідні.

**Натрієві канали** добре вивчені та представлені протеїном, що складається з багатьох одиниць. Основна з них має близько 2000 амінокислот.

**Вольтажозалежні натрієві канали** забезпечують вхід іонів  $Na^+$  в клітину, що викликає деполяризацію передсердя, системи Гіса-Пуркінє та міокарда шлуночків (INa) (фаза 0 – проміжок (ПД) потенціалу дії).

**Вольтажонезалежні натрієві канали (INa-v)** здійснюють проходження іонів  $Na^+$  в клітинах синусового вузла та забезпечують його пейсмейкерну активність і фазу 4 ПД.

**Кальцієві канали** містяться не тільки в серці, але й у гладеньких м'язах судин, мозку, клітинах ендокринних залоз.

**Кальцієві канали L-типу (Ica-L)** розташовані як на сарколемах робочих волокон, так і в провідній системі серця. Вони є мішенями для ААП класу антагоністів кальцію. Кальцієвий потік через канали L-типу утворює

фазу плато потенціалу дії у клітинах міокарда передсердь, шлуночків та волокон Гіса-Пуркінє.

**Кальцієві канали Т-типу (Ica-T)** беруть участь у вхідному потоці на пізніх стадіях фази 4 деполяризації в синусовому вузлі та клітинах Гіса-Пуркінє.

**Калієві канали** складаються з 4 субодиниць, які, ймовірно, розміщені в різній послідовності. Існує 6 типів цих каналів:

- 1. Калієвий канал  $I_k$**  пропускає потік калію в період фази плато ПД. Повільний канал, забезпечує реполяризацію.
- 2. Калієвий канал  $I_{k1}$** , відповідає за підтримку потенціалу спокою в клітинах передсердь, передсердно-шлуночкового вузла, системи Гіса-Пуркінє, шлуночків. Під час деполяризації іонний потік по цих каналах зупиняється.
- 3. Швидкий калієвий канал ( $I_{to}$ )** – вольтажозалежний, переважно міститься в субепікардіальному шарі.
- 4. Калієвий канал  $I_k$  (Ach)** – лігандозалежний, активується мускариновим рецептором ( $M_2$ ) за допомогою передачі сигналу через G-протеїн. Через нього постійно проходить потік калію з клітини, але більше під час реполяризації. Він може активуватись і пуринергічними рецепторами, через що його ще позначають  $I_k$  (Ad<sub>0</sub>). При надлишку лігандів активація цього каналу може зумовити гіперполяризацію мембрани та прискорити реполяризаційні процеси в кардіоцитах передсердь.
- 5. АТФ-залежний калієвий канал.** АТФ відіграє роль блокатора каналу. Здатність каналу пропускати потік  $I_k$ (АТФ) збільшується при гіпоксії. При зростанні вихідного потоку  $I_k$ (АТФ) вкорочується процес реполяризації.
- 6. Калієвий канал**, який активується лише високими концентраціями  $Ca^{++}$ . Фізіологічне значення його вивчається.

**Канал хлору (Icl)** існує для перенесення хлору всередину клітини. Потік його збільшується при активності адренергічних рецепторів, що сприяє реполяризації.

Активний транспорт забезпечується за допомогою **помп**.

У сарколемі клітин містяться **АТФ-залежні натрій-калієві помпи**, за допомогою яких  $Na^+$  переноситься з клітин, а  $K^+$  – всередину клітин. Блокуючий вплив на ці структури мають серцеві глікозиди.

**Кальцієві помпи (Ica-L)** розташовані в саркоплазматичному ретикулумі, забезпечують обмін одного іона кальцію з клітини на три іони натрію всередину клітини.

Отже, механізми, за допомогою яких ААП проявляють свою антиаритмічну дію, зумовлені зміною транспортних потоків іонів  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^+$ ,  $Na^+$ , що змінює поляризацію мембран клітин, автоматизм, тривалість потенціалів дії, швидкість деполяризації та реполяризації.

**Клітинні механізми виникнення аритмій серця** (Н. Стівен Сінг, 1995)

Механізм	Передумова	Приклади аритмій
Тригерна активність: – рання постдеполяризація	Зменшення потоку $K^+$ з клітини	Хінідинова інтоксикація
– пізня постдеполяризація		
Підвищений автоматизм	Підвищення внутрішньоклітинної концентрації $Ca^{++}$	Дигіталісна інтоксикація
	Підвищення рівня катехоламінів	Ішемія міокарда Гіпокаліємія
	Зменшення потоку $K^+$ з клітини	
	Збільшення потоку $Ca^{++}$ в клітину	
Re-entry	Сповільнене проведення Односпрямована блокада Наявність двох шляхів проведення	Більшість форм стійких шлуночкових тахікардій, індукованих при ЕФД

**Класифікація антиаритмічних препаратів** (Е.М. Vanham Williams, B.V. Singh, 1972, D.C. Harrison, 1979)

Клас ААП	Основний механізм дії	Антиаритмічні препарати
Клас I	Блокатори швидких натрієвих каналів клітинної мембрани	
Підклас I A	Помірне гальмування $Na$ -потоку (максимальна швидкість деполяризації у фазу 0 потенціалу дії), відсутнє подовження потенціалу дії (за рахунок фази 3)	Хінідин, новокаїнамід (прокаїнамід), дизопірамід (ритмілен), аймалін (неогілуритмал)
Підклас I B	Слабкий вплив на фазу 0 потенціалу дії, скорочення періоду реполяризації і всього потенціалу дії	Лідокаїн, мексилетин (мекситил, котен), дифенін, априндин, моксаприндин
Підклас I C	Виразне уповільнення фази 0 потенціалу дії, слабкий вплив на період реполяризації та тривалість потенціалу дії	Етмозин, етацизин, алапенін, енкаїнід, лоркаїнід, пропафенон (ритмонорм), флекаїнід, інкаїнід
Клас II	Блокатори $\beta$ -адренорецепторів, гальмування проведення імпульсу, особливо в ішемічній зоні, подовження потенціалу дії	Пропранолол, надолол, метопролол, атенолол, ацебуталол, бісопролол
Клас III	Збільшення тривалості потенціалу дії, подовження реполяризації	Аміодарон, орнід, d-соталол, ібутилід, дофелід, нібентан
Клас IV	Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл, дилтіазем, бепридил



**Класифікація антиаритмічних препаратів залежно від їх впливу на вразливі параметри аритмії (М.Р. Rosen, 1996)**

Вид аритмії	Механізм виникнення	Вразливий параметр	Препарати
1	2	3	4
<b>Автоматизм</b>			
Синусова тахікардія Деякі ідіопатичні шлуночкові тахікардії Ектопічна передсердна тахікардія	А. Підвищення нормального автоматизму Б. Анормальний автоматизм	Фаза 4 деполяризації (зниження) Максимальний діастолічний потенціал (зменшення) Фаза 4 деполяризації (зменшення)	β-адреноблокатори, блокатори Na <sup>+</sup> -каналів M <sub>2</sub> -агоністи  Блокатори Na <sup>+</sup> - або Ca <sup>++</sup> -каналів, M <sub>2</sub> -агоністи
Прискорені ідіовентрикулярні ритми			
<b>Тригерна активність</b>			
Шлуночкова тахікардія типу torsades de pointes	А. Ранні постдеполяризації	Тривалість потенціалу дії (скорочення) Ранні постдеполяризації	β-агоністи, ваголітичні агенти (збільшення ритму) Блокатори Ca <sup>++</sup> -каналів, сполуки Mg, β-блокатори
Шлуночкові дигіталісні аритмії	Б. Пізні постдеполяризації	Перевантаження кальцієм пізні постдеполяризації (пригнічення) Перевантаження кальцієм або пізні постдеполяризації (пригнічення)	Антагоністи Ca <sup>++</sup> -каналів Блокатори Na <sup>+</sup> -каналів, β-блокатори Антагоністи Ca <sup>++</sup> -каналів Аденозин
Шлуночкові аритмії внаслідок стимуляції вегетативних нервів			
<b>Циркуляція збудження (re-entry), залежна від Na<sup>+</sup>-каналів</b>			
Тріпотіння передсердь I типу  Тахікардія з циркуляцією збудження при синдромі WPW Самостійна мономорфна шлуночкова тахікардія	А. Подовжений збудливий місток	Продовження та збудливість (пригнічення)	Блокатори Na <sup>+</sup> -каналів, крім лідокаїну, мекситилу, дифеніну  Блокатори Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>++</sup> -каналів
Тріпотіння передсердь II типу	Б. Короткий збудливий місток	Рефрактерний період (подовження)	Блокатори Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>++</sup> -каналів

1	2	3	4
Фібриляція передсердь Циркуляція збудження при синдромі WPW Поліморфна та стійка мономорфна шлуночкова тахікардія Циркуляція збудження, пов'язаного з особливостями провідної системи Фібриляція шлуночків		Рефрактерний період (подовження) Рефрактерний період (подовження) Рефрактерний період (подовження)  Рефрактерний період (подовження)  Рефрактерний період (подовження)	Блокатори Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -, Ca <sup>++</sup> -каналів Аміодарон, соталол  Хінідин, новокаїнамід, дизопірамід Хінідин, новокаїнамід, дизопірамід  Бретилій (орнід)
Циркуляція збудження (re-entry), залежного від Ca <sup>++</sup> -каналів			
Атриовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія Тахікардія з циркуляцією збудження при синдромі WPW Шлуночкова тахікардія, чутлива до верапамілу		Проведення та збудливість (пригнічення) Проведення та збудливість (пригнічення) Проведення та збудливість (пригнічення)	Блокатори Ca <sup>++</sup> -каналів  Блокатори Ca <sup>++</sup> -каналів  Блокатори Ca <sup>++</sup> -каналів

## Пояснення:

1. Тригерна активність – механізм аритмії, який зумовлений направленням всередину клітини аномальних струмів, які виникають у період незакінченої реполяризації (ранніх постдеполяризацій) або відразу ж після її закінчення (пізніх постдеполяризацій).
2. Re-entry – механізм аритмій, який зумовлений порушенням поширення імпульсів, що ґрунтується на циркуляції імпульсу по колу або повторному вході хвилі збудження. Для виникнення механізму re-entry необхідні три умови:
  - наявність замкнутого контуру (петлі) проведення;
  - антероградна блокада проведення імпульсів в одній з частин контуру;
  - сповільнення поширення збудження в іншій частині контуру.
3. Вузлова реципрокна тахікардія – тахікардія, яка виникає за механізмом re-entry в АВ-вузлі при наявності в ньому двох шляхів проведення ( $\alpha$ - та  $\beta$ );
4. Шлуночкова тахікардія типу torsades de pointes – шлуночкова двоспрямована веретеноподібна тахікардія;
5. Тріпотіння передсердь I типу – “класичний” тип з однаковою позитивною та з більш пологою негативною фазою f-хвилі і регулярною активністю передсердь з частотою 240-338 за 1 хв;
6. Тріпотіння передсердь II типу – активність передсердь з частотою 340-433 (в середньому 384) за 1 хв; хвилі представлені або позитивною, або негативною фазою з ізоелектричною лінією між ними; займає проміжне місце між I типом і фібриляцією передсердь;
7. M<sub>2</sub> – мускаринові рецептори.

## Вплив антиаритмічних препаратів I класу на тривалість інтервалів ЕКГ та електрофізіологічні властивості міокарда

Клас I Підкласи	Дія антиаритмічних препаратів
I A	Збільшують ширину комплексів QRS (сповільнюють внутрішньошлуночкову провідність), тривалість інтервалів P-R (сповільнюють АВ-провідність), Q-T, потенціалу дії та рефрактерного періоду
I B	Не мають суттєвого впливу на внутрішлуночкову та АВ-провідність (не збільшують ширину QRS та тривалість інтервалу P-R), вкорочують фазу реполяризації та тривалість інтервалу Q-T, збільшують поріг фібриляції
I C	Збільшують ширину комплексу QRS (сповільнюють внутрішлуночкову провідність) та тривалість інтервалу P-R (сповільнюють АВ-провідність), не впливають на фазу реполяризації та тривалість потенціалу дії

Заслуговує на увагу вивчення впливу ААП на провідність та рефрактерність структур серця (передсердя, АВ-вузол, шлуночки, пучок Кента). Ці дані представлено в наступній таблиці.

### Вплив антиаритмічних препаратів на провідність та рефрактерність структур серця (П.Х. Джанашія та співавт., 1998)

Структура	Сповільнення провідності	Збільшення рефрактерності
Передсердя	Усі ААП I класу (крім I A), аміодарон	ААП I A підкласу, аймалін, ААП III класу
АВ-вузол	ААП I C підкласу, етмозин, аймалін, аміодарон, ААП II і III класів	ААП II, III, IV класів, пропафенон, дигоксин
Шлуночки	Усі ААП I класу, аміодарон	ААП I A підкласу, III класу
Пучок Кента	ААП I класу, аміодарон	ААП I і III класів

## Клас I. БЛОКАТОРИ ШВИДКИХ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ КЛІТИННОЇ МЕМБРАНИ

### *I A підклас. Препарати, що подовжують потенціал дії*

**Механізм антиаритмічної дії.** Медикаменти цього підкласу проявляють дозозалежну пригнічуючу дію на максимальну швидкість деполяризації у фазу 0 потенціалу дії волокон Пуркінє, міокарда передсердь та шлуночків.

Препарати впливають на пороговий потенціал, зсуваючи його в більш позитивний бік. Цей ефект разом зі зменшенням максимальної швидкості деполяризації робить клітини міокарда менш збудливими та спричиняє сповільнення проведення імпульсу в тканинах, активність яких залежить від шви-

дких натрієвих каналів. Зростає час ефективного рефрактерного періоду внаслідок збільшення тривалості потенціалу дії та затримки відновлення активності швидких натрієвих каналів. Ці препарати пригнічують автоматизм у нормальних волокнах Пуркінє та синусовому вузлі. Вони зменшують також частоту імпульсів при патологічному автоматизмі, який спостерігається при низькому рівні мембранного потенціалу.

**Хінідину сульфат** – алкалоїд, який міститься в корі хінного дерева. Він проявляє мембраностабілізуючу дію, зменшує швидкість проведення іонів  $\text{Na}^+$  через клітинну мембрану, гальмує провідність по пучку Гіса. У великих дозах може спричинити слабкість серцевого м'яза, викликати блокаду.

**Фармакокінетика.** Абсорбується в тонкому відділі кишечника. Біодоступність – 70-80 %. Близько 80-90 % зв'язується з альбумінами плазми. Період напіввиведення – 6-10 год. Біотрансформується в печінці, до 50 % екскретується нирками. Тривалість ефекту – 6-8 год (звичайні таблетки), 12 год (продовжені форми).

**Показання до призначення:** лікування та профілактика фібриляції і тріпотіння передсердь, передсердна та шлуночкова екстрасистоля, попередження виникнення аритмій після електроімпульсної терапії, лікування та профілактика суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (в тому числі при синдромі WPW), лікування та профілактика шлуночкової пароксизмальної тахікардії за відсутності клінічних ознак ХСН (проводять короткі курси).

**Протипоказання:** підвищена чутливість, повна передсердно-шлуночкова блокада, блокада гілок пучка Гіса, кардіогенний шок, тромбоцитопенічна пурпура, аберантні вислизаючі ритми з АВ-вузла або шлуночків, хронічна серцева недостатність з низькою фракцією викиду, гіпокальціємія.

**Обмеження:** синдром уродженого подовженого інтервалу Q-T, дигітальна інтоксикація, гіпотонія, хронічна серцева недостатність, міокардит, бронхіальна астма, емфізема легень, кардіоміопатії, аденома передміхурової залози, глаукома, гіпертиреоз, псоріаз, інфекційні захворювання з гіпертермією, вагітність, лактація, порушення функції печінки та нирок, дитячий вік.

**Побічні ефекти:** порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, проноси), головний біль, запаморочення, тромбоцитопенія, сповільнення АВ- та внутрішньошлуночкової провідності, розвиток шлуночкової тахікардії типу “пірует”, яка може перейти у фібриляцію шлуночків.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Збільшує ефект непрямих антикоагулянтів, міорелаксантів, знижує – орніду. Засоби, які змінюють рН сечі в лужний бік (антациди, каліє- та магнієвімісні, інгібітори карбоангідрази, натрію бікарбонат), підвищують токсичність. У поєднанні з іншими антиаритмічними препаратами проявляє проаритмічний ефект. Циметидин зменшує кліренс та подовжує період напіввиведення. Комбіноване призначення з ранітидином індукує шлуночкову екстрасистолю (у т. ч. за типом бігемінії).

**Схеми призначення.** Для визначення індивідуальної чутливості на перший прийом призначають 0,1 г. При добрій переносимості лікування проводять за схемами, запропонованими нижче:

1. Перший прийом – 0,4 г, потім по 0,2 г через кожну годину (загальна доза – 1 г на добу).
2. Перший прийом – 0,6 г, потім по 0,2 г кожну годину до загальної дози 2,0-2,5 г на добу).
3. Приймання по 0,2 г через кожну годину:  
перший день – 0,8 г на добу;  
другий день – 1,2 г на добу;  
третій день – 1,2-1,6 г на добу;  
четвертий день – по 0,4 г кожні 2 год (2,0-2,4 г на добу):
4. Перший день – по 0,4 г кожні 2 год (2,0 г на добу); другий день – по 0,4 г кожні 2 год (2,0 г на добу); третій день – по 0,6 г кожні 2 год (3,0 г на добу).
5. По 0,2-0,3 г кожні 2 год (2-2,5 г на добу).
6. Хінідин призначають по 0,3-0,4 г 4 рази на добу. Середня терапевтична доза складає 1,2-1,8 г. Добова доза не повинна перевищувати 3,0 г.

**Форми випуску:** таблетки по 0,1; 0,2 і 0,3 г; капсули по 0,2 і 0,3 г; таблетки тривалої дії по 0,25 і 0,30 г. Виробники – MIR Pharmaceutical (США); Astra (Швеція); Leiras (Фінляндія).

#### Препарати хінідину, схеми призначення

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Кінідин-дурулес	тб. ретард 0,2	0,25-0,30 2-3 рази на добу
Кінілентин	тб. 0,25	0,25-0,5 2-3 рази на добу Сер. тер. доза – 0,75-1,50 . Макс. тер. доза – 2,0
Хінідину глюконат (хінаглют, дюра-табс)	тб. пролонг. дії 0,324; амп. 0,08/мл	Всередину: 0,324-0,648 г 2-3 р/добу, підтримувальна доза – 1-2 тб. на добу В/м: по 0,4 кожні 2 год до досягнення ефекту В/в: по 0,8 в 50 мл 5 % глюкози повільно
Хінідину полігалактуронат (кардіохін)	тб. 0,275	Спочатку призначають хінідину сульфат по 0,1 , потім – кардіохін по 1-3 тб. через 3-4 год 4 дні (до відновлення синусового ритму)
Хінідину сульфат	тб. 0,1; 0,2; 0,3; капс. 0,2; 0,3	0,3-0,4 4 рази на добу Сер. тер. доза – 1,2-1,8 г Макс. тер. доза – 3,0
Хініпек	тб. 0,25; 0,3	0,25-0,30 2-3 рази на добу

### Ознаки інтоксикації хінідином

Система органів	Ознаки інтоксикації
Серцево-судинна система	Пригнічення серцевої діяльності, хінідиновий шок: асистолія, зниження АТ
Зміна ЕКГ	Розширення комплексу QRS, подовження інтервалу Q-T, негативний зубець T, депресія сегмента S-T, АВ-блокади I-III ступенів, блокади ніжок пучка Гіса, тріпотіння передсердь, синоаурикулярна блокада, часта екстрасистолія, “зупинка” синусового вузла, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу “пірует”, тріпотіння та фібриляція шлуночків
Слуховий аналізатор	Ототоксична дія: двобічне погіршення слуху або глухота
Кровотворна система	Мієлотоксична дія: еритро-, лейко-, тромбоцитопенія
Травна система	Диспепсичні розлади: нудота, блювання, пронос, метеоризм
Зоровий аналізатор	Розлади зору: диплопія, зниження гостроти зору
Шкірний покрив	Алергічні реакції
Система гемостазу	Тромбоемболічні ускладнення

**Новокаїнамід** – препарат, який використовують при різних видах порушення ритму. За фармакологічними та хімічними властивостями подібний до новокаїну. Має антихолінергічну дію, але менш виражену, ніж хінідин. При в/в введенні проявляє гіпотензивний ефект у зв'язку з судинорозширюючою дією.

**Фармакокінетика.** Новокаїнамід добре всмоктується при прийманні всередину. Пік концентрації спостерігається через 1-2 год після прийняття. Період напіввиведення – 3,5-4,0 год, у зв'язку з чим його треба призначати 5-6 разів на добу. Вища разова доза всередину – 1,0 г, добова – 3,0-4,0 г. До 90 % препарату виводиться із сечею.

**Показання до призначення:** пароксизм фібриляції передсердь, усі види шлуночкових аритмій, за винятком спричинених дигіталісною інтоксикацією.

**Протипоказання:** підвищена чутливість (алергія до новокаїну), АВ-блокади II-III ст., гостра блокада ніжок пучка Гіса, синоаурикулярна блокада, СН, шок, колапс, гіпотензія; у хворих із дисфункцією лівого шлуночка частіше розвивається проаритмічний ефект препарату, погіршується перебіг ХСН, може розвинути набряк легень; інтоксикація серцевими глікозидами, порушеннях функції печінки та нирок, бронхіальна астма, системний червоний вовчак, міастенія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ефект та токсичність ААП, холінолітичних, цитостатичних засобів та міорелаксантів. Знижує терапевтичний ефект антиміастенічних препаратів.

#### **Схеми призначення.**

**I. Для зняття пароксизмальної форми фібриляції-тріпотіння передсердь** (одна із запропонованих нижче схем):

- а) 5-10 мл 10 % розчину новокаїнамід у в/в струминно повільно за 3-5 хв разом із 0,3 мл 1 % розчину мезатону;
- б) всередину приймають 1,25 г (навантажувальна доза), при неефективності – через 1 год ще 0,75 г, потім кожні 2 год по 0,5-1,0 г; можна ввести 1,0 г в/м, якщо напад продовжується – через 6 год в/в повільно 0,2-0,5 г з наступним в/в краплинним введенням 2-3 мл/хв;
- в) в/в болюсно (кожні 2 хв вводять 0,1-0,2 г) до загальної кількості 5-10 мл 10 % розчину;
- г) в/м 5-10 мл 10 % розчину;
- д) всередину – 1,0-1,5 г.

Після зняття нападу підтримуючу терапію новокаїнамідом проводять за схемою: 0,25-0,50 г кожні 4-6 год; в/м препарат вводять по 0,5-1,0 г кожні 4-6 год.

## II. Новокаїнамід ефективний для лікування шлуночкової екстрасистоїї, в тому числі й на фоні ГІМ (одна із запропонованих нижче схем):

- а) в/в болюсно по 1 мл 10 % розчину в 10-20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду з інтервалом 5 хв до зникнення шлуночкової екстрасистоїї або до загальної дози – 10 мл 10 % розчину; після цього новокаїнамід вводять в/в краплинно зі швидкістю 100-300 мг/год для хворого масою тіла 70 кг;
- б) всередину по 0,25-0,50 г, потім по 0,25-0,50 г кожні 4-6 год;
- в) при пароксизмальній шлуночкової тахікардії в/в вводять 0,2-0,5 г препарату зі швидкістю 25-50 мг/хв або навантажувальну дозу – 10-12 мг/кг маси тіла протягом 40-60 хв, далі здійснюють підтримуючу інфузію зі швидкістю 2-3 мг/хв, при досягненні ефекту переходять на підтримуючу терапію – 0,25-0,50 г кожні 3-4 год;
- г) в/в болюсно (кожні 2 хв вводять по 0,1-0,2 г) до загальної дози – 0,5-1,0 г, після зняття пароксизму – в/в 2-3 мг/хв або всередину 0,5 г/добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,25 г; ампули по 5 мл 10 % розчину.

### Форми випуску та виробники новокаїнамід

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Новокаїнамід	тб. 0,25; амп. 10 % – 5 мл	Мосхімфармпрепарат (Росія); ASTA (Росія); Акріхін (Росія) Дарниця (Україна)
Новокаїнамід	тб. 0,25	Органіка (Росія)
Новокаїнамід SR	тб., капс. 0,25; 0,5; 0,75; амп. 10 % – 5 мл	Gedeon Richter (Угорщина)
Прокаїнамід	тб. 0,25; амп. 10 % – 5 мл	Мосхімфармпрепарат (Росія)

**Дизопірамід** – меншою мірою, ніж хінідин, подовжує інтервал Q-T та розширює комплекс QRS. Вважається, що при суправентрикулярних аритміях менш ефективний, ніж при шлуночкових. Має виражену антихолінергічну (в зв'язку з чим, менше впливає на ЧСС) та негативну іотропну дію.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується при прийманні всередину. Біодоступність його складає 90 %, максимум концентрації спостерігається через 2 год, період напіввиведення – 7 год. Більша частина препарату виводиться нирками в незміненому вигляді. У хворих на ІМ всмоктування в шлунок сповільнюється.

**Показання до призначення:** шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальні надшлуночкові та шлуночкові аритмії, аритмії при синдромі WPW.

**Протипоказання:** кардіогенний шок, СН (особливо при кардіоміопатіях), АВ-блокади II-III ст. (при АВ-блокаді I ст. дозу необхідно зменшити), артеріальна гіпотензія, глаукома, аденома простати, хронічна ниркова недостатність. Хронічні суправентрикулярні аритмії не піддаються лікуванню дизопірамідом.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** З холінолітиками посилює сухість у роті, затримку сечовипускання, порушення акомодатції; з кордароном сповільнює ЧСС, подовжує інтервал Q-T, може спровокувати виникнення шлуночкової тахікардії; позитивною є комбінація дизопіраміду з верапамілом при частій суправентрикулярній екстрасистолії (препарати використовують у половинних дозах!).

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. По 0,1 г 3-4 рази на добу з поступовим збільшенням дози до 0,2 г 3-4 рази на добу. Середня добова доза – 0,4-0,8 г.
2. При важкій, резистентній до лікування, пароксизмальній шлуночкової тахікардії дозу препарату можна збільшити до 1,6 г (1600 мг) на добу під строгим моніторним ЕКГ-наглядом.
3. Перший прийом: навантажувальна доза – 0,3 г, потім по 0,1 г 4 рази на добу.
4. При пароксизмальній шлуночкової тахікардії: в/в 2 мг/кг (до 150 мг протягом 5 хв); всередину – 0,2-0,3 г. При нормалізації ритму призначають підтримуючу терапію – по 0,1-0,2 г 3-4 рази на добу.

**Форми випуску:** капсули по 0,1; 0,15 г; ампули по 5 мл 1 % розчину.

#### Лікарські форми та виробники дизопіраміду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Dizopiramidum INN	–	–
Дизокорт	капс. 0,1; амп. 1 % – 5 мл	Polfa (Польща)
Корапейс	капс. 0,1; 0,15	ICN Galenika (Югославія)
Корапейс CR	капс. ретард 0,1; 0,15; 0,25	ICN Galenika (Югославія)
Норпейс	капс. 0,1; 0,15	G.D. Searle Co. (США)
Норпейс CR	капс. ретард 0,1; 0,15; 0,25	G.D. Searle Co. (США)
Палпітин	капс. 0,1; 0,15; 0,25	Gedeon Richter (Угорщина)
Ритмілен	капс. 0,1; 0,15	Leiras (Фінляндія)
Ритмілен CR	капс. ретард 0,1; 0,15; 0,25	Leiras (Фінляндія)
Ритмодан	капс. 0,1; 0,15	Roussel Uclaf (Франція)
Ритмодан CR	капс. ретард 0,1; 0,15; 0,25	Roussel Uclaf (Франція)



**Гілуритмал** – алкалоїд, що міститься в деяких видах раувольфії. Знижує збудливість та скоротливість міокарда, автоматизм синусового вузла, АВ- та внутрішньошлуночкову провідність. Не показаний до застосування в гостру стадію ІМ.

**Фармакокінетика.** Погано всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тривалість дії – 30-40 хв.

**Показання до призначення:** лікування суправентрикулярних і шлуночкових пароксизмальних тахікардій, фібриляції та тріпотіння передсердь, реципрокних АВ-тахікардій на фоні синдрому WPW, суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистолій. Профілактика названих порушень ритму, порушення ритму при інтоксикації серцевими глікозидами.

**Противоказання:** важкі порушення АВ- та внутрішньошлуночкової провідності, запальні захворювання міокарда, артеріальна гіпотонія, СН.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** У поєднанні з діуретиками зменшується ефект (прояв гіпокаліємії), препарати кальцію сприяють виникненню різних видів блоkad. Поєднане призначення: в комбінації з пахікарпіном (спартеїном) – 25 мг, антазоліном – 50 мг (антигістамінний та антиаритмічний засіб) і фенобарбіталом – 5 мг відомий як антиаритмічний препарат “Пульс-норма”.

**Схеми призначення:**

1. При екстрасистолії: перший день – 0,05 г 3-4 рази на добу, з другого – по 0,1 г 3-4 рази на добу.
2. Для лікування пароксизму (одна із запропонованих нижче схем):
  - а) в/в струминно 0,05 г в 10 мл 5 % розчину глюкози протягом 2-4 хв;
  - б) в/в краплинно 0,05 г у 100-200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, повторне введення можливе через 15-30 хв;
  - в) в/м по 0,05 г кожні 3-4 год, підтримуюча терапія: всередину по 0,05-0,10 г 3-4 рази на добу, максимальна добова доза при парентеральному введенні – 0,2 г.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 г; ампули по 2 мл 2,5 % розчину (50 мг).

**Неогілуритмал** – похідна аймаліну, проте ефективніша за нього в 5 разів.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Період напіввиведення складає 15 год. Після перорального прийняття ефективна концентрація досягається через 1 год.

**Показання до призначення:** пароксизм шлуночкової тахікардії, шлуночкові екстрасистолії, пароксизмальні порушення ритму при синдромі WPW, шлуночкові порушення ритму у хворих на ГІМ.

**Противоказання** (див. гілуритмал).

**Схема призначення.** По 0,02-0,04 г 2-3 рази на добу. Добова доза – 0,08 г.

**Форма випуску:** таблетки по 0,02 г. Під торговою назвою **тахмалін** випускається в таблетках по 0,05 г і в ампулах по 2 мл 2,5 % розчину.

### Препарати та виробники гілуритмалу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Гілуритмал	тб. 0,05; амп. 2,5 % – 2 мл (для в/м введення); амп. по 10 мл (0,05) для в/в введення	Solvay Pharma-Giulini Pharma (Німеччина) Farmos (Фінляндія)
Нео- Гілуритмал	тб. 0,02	Solvay Pharmaceuticals (Німеччина) Farmakos (Югославія) Solvay Pharma-Giulini Pharma (Німеччина) Solvay Pharma (Нідерланди)
Пульс-норма	аймаліну – 0,03 спартеїну – 0,025 антазоліну – 0,05 фенобарбіталу – 0,005	Solvay Pharma (Нідерланди) Solvay Pharma-Giulini Pharma (Німеччина) Farmakos (Югославія)

### I В підклас. Препарати, що вкорочують потенціал дії

**Механізм антиаритмічної дії.** На відміну від препаратів I А підкласу, представники I В підкласу зменшують тривалість потенціалу дії. Вважається, що вкорочення реполяризації спричинене блокуванням потоку натрію всередині клітини, який спостерігається у фазу “плато” потенціалу дії. Вкорочення реполяризації супроводжується зменшенням тривалості ефективного рефрактерного періоду. Але ступінь вкорочення реполяризації більший, ніж ступінь зменшення рефрактерності, що спричиняє відносно її збільшення. Механізм дії цих препаратів пояснюється взаємодією іонізованої форми лікарської речовини зі швидкими натрієвими каналами: при підвищенні концентрації позаклітинного калію та/або зниженні мембранного потенціалу пригнічуючий вплив представників I В підкласу на швидкі канали посилюється. Внаслідок того, що ці препарати діють сильніше при нижчому рівні мембранного потенціалу, пригнічення провідності у волокнах, що мають знижену швидку відповідь, більш виражене, ніж у клітинах з нормальною швидкою відповіддю.

**Лідокаїн** – належить до групи місцевих анестетиків. Поряд з місцевою анестезуючою дією має виражений антиаритмічний ефект при шлуночкових порушеннях ритму.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину препарат біотрансформується в печінці та 70 % його виводиться із сечею. Тому таблетована форма (0,025 г) практично не використовується. Терапевтична концентрація препарату – 1,4-6,0 мкг/мл. Після введення однієї дози постійна концентрація в крові досягається через 6-8 год. При в/в введенні спостерігається двофазність змін його концентрації в крові. Перша фаза – швидка – пов'язана з розподілом лідокаїну в крові, її напівперіод становить 10 хв. Друга фаза відображає метаболізм препарату в печінці, його елімінацію, а її  $T_{1/2}$  дорівнює

близько 90 хв. Після в/м введення терапевтична концентрація досягається через 5-15 хв та триває 90 хв.

**Показання до призначення:** шлуночкова пароксизмальна тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, аритмії, спричинені передозуванням серцевих глікозидів.

**Протипоказання:** СССВ, АВ-блокади II-III ст., суправентрикулярні аритмії через ризик збільшення частоти шлуночкових скорочень (при тріпотінні та мерехтінні передсердь).

**Побічні ефекти:** вплив на ЦНС (запаморочення, порушення зору, свідомості, ступор, іноді – зупинка дихання), артеріальна гіпотензія, брадикардія, проаритмічна дія, сонливість, алергічні реакції (кропив'янка, набряк, висипка, анафілактичний шок), гіпертермії.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** β-блокатори посилюють імовірність розвитку гіпотонії та брадикардії. Ізадрин та глюкагон збільшують кліренс лідокаїну. Циметидин підвищує концентрацію в плазмі. Барбітурати знижують активність, поєднання з новокаїнамідом може викликати збудження ЦНС та галюцинації. Посилює пригнічуючу дію засобів для наркозу, седативних та снодійних. Послаблює кардіотонічний вплив дигітоксину.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. При шлуночкових порушеннях ритму хворому масою тіла близько 80 кг препарат вводять болюсно в дозі 80 мг (4 мл 2 % розчину) протягом 3-5 хв та відразу ж 400-600 мг в/м кожні 3 год до 3-4 г на добу. В осіб віком понад 70 років при захворюваннях печінки початкова доза лідокаїну складає 50 мг. Через 30 хв після в/в введення концентрація в крові різко знижується, що потребує повторного болюсного введення по 0,5 мг/кг через 30 хв та 6-10 год (В.І. Метелиця, 1996).
2. За методикою Cohen та Lindsay (1992): спочатку препарат вводять в/в струминно в дозі 1 мг/кг, потім в/в введення повторюють кожні 10 хв по 0,5 мг/кг, за необхідності – до загальної дози 3 мг/кг. Після введення першої дози 25 мл 2 % розчину лідокаїну (500 мг) розводять у 250 мл 5 % розчину глюкози та вводять в/в краплинно зі швидкістю 20 крап./хв (2 мг/хв).
3. В/м препарат вводять у дельтоподібний м'яз у дозі 3-6 мг/кг. Оптимальне дозування – 600 мг кожні 3 год.

**Форми випуску:** 2 % розчин (40 мг) в ампулах по 2 мл – для в/в введення, 10 % розчин (200 мг) в ампулах по 2 мл – для в/м введення; 1 % розчин у флаконах по 50 і 100 мл, 2 % – по 50 і 100 мл, 10 % – по 50 мл.

**Лікарські форми та виробники лідокаїну**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Лідокаїн	амп. 2 % – 2,0	Здоров'я (Україна) Біостимулятор (Україна)
Ксилокаїн	фл. 20,0 (в 1 мл 0,005-0,01-0,02 г)	Astra (Великобританія)

1	2	3
Лідокаїну гідрохлорид	амп. 2 % – 2,0, амп. 10 % – 2,0	Кулан АО (Казахстан) Воронезький ХФЗ (Росія)
Лідокаїну гідрохлорид 1 % Браун	фл. 1 % – 50,0, фл. 1 % – 100,0	В. Braun Melsungen (Німеччина)
Лідокаїну гідрохлорид 2 % Браун	фл. 2 % – 50,0, фл. 2 % – 100,0	В. Braun Melsungen (Німеччина)

**Тримекаїн (мезокаїн, месдикаїн)** – має протиаритмічну дію, подібну до дії лідокаїну, проте дещо слабшу: пригнічує автоматизм ектопічних вогнищ, вкорочує тривалість потенціалу дії.

**Фармакокінетика, показання до призначення, протипоказання, побічні ефекти** (див. лідокаїн).

**Схеми призначення.** Вводять спочатку в/в струминно 120 мг (6 мл 2 % розчину), потім в/в краплинно зі швидкістю 2 мг/хв до сумарної дози 1000 мг за 4 год. В/м призначають по 300-400 мг кожні 3-4 год.

**Форма випуску:** 0,25 % розчин в ампулах по 10 мл, 0,5 та 1 % – по 2,5 і 10 мл, 2 % – по 1,0; 2,0; 5,0 і 10,0 мл, 5 % – по 1,0 і 2,0 мл.

**Піромекаїн (бумекаїну гідрохлорид)** – за хімічною будовою подібний до тримекаїну, має протиаритмічну дію.

**Фармакокінетика, показання до призначення, протипоказання, побічні ефекти** (див. лідокаїн).

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Вводять в/в 50-100 мг (5-10 мл 1 % розчину) в 5 % глюкозі зі швидкістю 1 мл/хв протягом 3-5 хв.
2. Для тривалої терапії піромекаїн вводять в/в струминно зі швидкістю 1 мл/хв у дозі 100 мг (10 мл) 2-3 рази на добу з інтервалом між введеннями 15-20 хв. При стабілізації ритму вводять в/в краплинно зі швидкістю 2-3 мг/хв (8-12 крап./хв).

При гострому ГІМ піромекаїн призначають:

- у дозі 100-150 мг (10-15 мл 1 % розчину) в/в струминно повільно протягом 3-5 хв (одноразовий болкус);
- у дозі 100 мг (10 мл 1 % розчину) двічі з інтервалом 15-20 хв на фоні в/в краплинного введення (дворазовий болкус).

**Форма випуску:** 1 і 2 % розчин в ампулах по 10 мл, 0,5, 1 % розчин у 5 % розчині глюкози для в/в введення – по 10 мл (Sol. Pyromecaini 1 % cum glucoso pro injectionibus).

**Токаїнід (тонокард)** – має антиаритмічний ефект та властивість значно знижувати периферичний опір.

**Фармакокінетика.** Біодоступність хороша, початок дії настає через 60-90 хв після прийняття. Період напіввиведення складає 12-24 год, що дозволяє призначати його 2 рази на добу.

**Показання до призначення:** шлуночкові аритмії, резистентні до хінідину, новокаїнамідів, пропранололу, дизопірамідів, або при непереносимості цих препаратів.

**Противоказання** (як і для всіх препаратів I B підкласу).

**Схема призначення.** По 0,2-0,6 г тричі або по 0,4-1,0 г двічі на добу. Максимальна добова доза – 2400 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 0,4; 0,6 г.

**Мекситил** – при звичайних концентраціях знижує нахил фази 4 деполаризації у волокнах, що мають нормальний автоматизм. У великих дозах пригнічує патологічний автоматизм.

**Фармакокінетика.** Всмоктування в шлунково-кишковому тракті досягає 90 %, час виникнення максимального ефекту – 2-4 год. Після в/в введення концентрація в плазмі швидко знижується, період напіввиведення становить 8-20 год. Повністю метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Виводиться переважно печінкою, 10 % – із сечею.

**Показання до призначення:** попередження та лікування шлуночкових екстрасистолій високих градацій (частих, парних), шлуночкової тахікардії, пароксизм вузлової тахікардії у хворих із синдромом WPW.

**Противоказання:** підвищена чутливість (у тому числі й до місцевоанестезуючих засобів з групи амідів), АВ-блокади II-III ст., кардіогенний шок, СН, СССВ, артеріальна гіпотензія, паркінсонізм, ЧСС, менша 50 за 1 хв, порушення функції печінки та нирок, епілепсія, психічні захворювання, вагітність та лактація.

**Побічні ефекти:** безсоння, підвищена збудливість, головний біль, тремор, порушення координації, судоми, порушення зору, проаритмічна дія (посилення шлуночкової аритмії), порушення функції печінки, лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює (взаємно) токсичність лідокаїну. Антиаритмічний ефект зростає на фоні хінідину, β-блокаторів та аміодарону. Підвищує рівень теofilіну в крові. Антациди, наркотичні анальгетики, седативні, холінолітики, гангліоблокатори сповільнюють абсорбцію, метоклопрамід – посилює. Натрію бікарбонат та діуретики, злужнюючи сечу, зменшують виведення.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Перорально по 200-300 мг 3 рази на добу. За необхідності дозу препарату можна збільшувати на 50-150 мг через кожні 3 дні. Підтримуюча доза – 200 мг 2 рази на добу.

Мексилетин пролонгованої дії призначають по 360 мг 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 900-1200 мг.

2. Схема введення за Н.А. Мазуром та А. Абдалою: в/в повільно (протягом 10 хв) 150-200 мг препарату; за необхідності продовжують в/в краплинне введення: в перші 30 хв – 250 мг, в наступні 2,5 год – ще 250 мг, протягом

наступних 8 год – 500 мг; підтримуюча терапія: в/в краплинно по 250-500 мг мекситилу протягом 12 год.

3. Для досягнення швидкого ефекту призначають навантажувальну дозу – 400 мг, потім по 200 мг через 8 год.

**Форми випуску:** капсули по 0,05; 0,2 г; капсули пролонгованої дії по 360 мг; таблетки по 200, 250 та 300 мг; 2,5 % розчин в ампулах по 10 мл.

#### Медикаментозні форми та виробники мекситилу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Mexitilum INN	–	–
Катен	капс. 0,05; 0,15; 0,2; 0,25	Srofa (Чеська Республіка)
Мексаритм	тб. 0,05; 0,2	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Мексикорд	капс. 0,05; 0,2; амп. 2,5 % – 10,0; тб. 0,2; 0,25; 0,3	Polfa (Польща)
Мексилен	капс. 0,05; 0,15; 0,2; 0,25	Rafa (Ізраїль)
Мексилетин	капс. 0,05; 0,2;	Zdravle (Югославія)
Мекситил	амп. 2,5 % – 10,0; тб. 0,2; 0,25; 0,3	Boehringer Ingelheim (Німеччина) Eczacibasi (Турція)
Мекситил-депо	тб. 0,36	Boehringer Ingelheim (Німеччина)
Риталмекс	капс. 0,2	ICN Pharmaceuticals (США)

**Дифенін** – похідна гідантоїну, за хімічною будовою подібний до барбітурової кислоти. Використовують для лікування епілепсії. Характеризується високою токсичністю. Важливою особливістю є ефективність при гіпокаліємії.

**Фармакокінетика.** При пероральному прийманні повільно всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 8-12 год. Добре зв'язується з білками крові. Інактивується в печінці та виводиться через кишечник. Період напіввиведення – 24 год. Терапевтична концентрація 10-20 мкг/мл швидко досягається при в/в введенні.

**Показання до призначення:** аритмії, викликані глікозидною інтоксикацією, та аритмії при гіпокаліємії, тахіаритмії у дітей.

**Протипоказання:** захворювання печінки, нирок, СН, кахексія, вагітність та лактація.

**Побічні ефекти:** збудження, гіпертермія, нудота, блювання, тремор, атаксія, ністагм, алергічні реакції, лімфаденопатії, гірсутизм, гіперплазія ясен.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Ізоніазид, левоміцетин, ацетилсаліцилова кислота сповільнюють біотрансформацію. Фенобарбітал, карбамазепін прискорюють метаболізм.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Перорально: 2 таблетки – перший прийом, після цього по 1 таблетці кожні 4-6 год (10 таблеток у перший день), у наступні дні – 5 таблеток на добу.
2. По 0,1 г 3-4 рази на добу.

3. 1-й день – по 0,2 г 5 разів,  
2-й день – по 0,1 г 5 разів,  
3-й день – по 0,1 г 5 разів,  
з 4-го дня – по 0,1 г 4 рази на добу.
4. При важкій інтоксикації – по 0,05-0,10 г кожні 5 хв в/в до зникнення аритмії. Сумарна доза – не більше 1000 мг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,03; 0,05; 0,1; 0,5 г; 5 % розчин в ампулах по 5 мл.

#### Лікарські форми та виробники дифеніну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Phenitoinum INN	–	–
Дигідантоїн	тб. 0,03; 0,05; 0,1	Orion (Фінляндія)
Дифенін	тб. 0,117 дифеніну+0,032 На гідрокарбонату	Акрихін (Росія) АЙСІЕН Октябрь (Росія)
Дифенін	тб. 0,117	Луганський ХФЗ (Україна)
Дифенін	тб. 0,117	Київський вітамінний завод (Україна)
Дифентин	тб. 0,5	ICN (Канада)
Фенгідан	амп. 5 % – 5,0	Desitin Arzneimittel GmbH (Німеччина)
Фенітоїн	тб. 0,5	AWD (Німеччина)

**Априндин (фібоцил)** – належить до групи анестетиків.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення становить 24 год, у зв'язку з чим його можна призначати 1-2 рази на добу. Ефективна терапевтична концентрація – 1-2 мг/л.

**Показання до призначення:** шлуночкові аритмії, реципрокні пароксизмальні тахікардії при синдромі WPW, мерехтіння та тріпотіння передсердь при синдромі WPW, аритмії при інтоксикації серцевими глікозидами.

**Протипоказання** (див. лідокаїн).

**Побічні ефекти:** тремор, запаморочення, атаксія, агранулоцитоз, холестаза із жовтяницею.

**Схеми призначення.** Всередину по 100-200 мг на добу. В/в у дозі 200-400 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 100 мг.

### **I С підклас. Препарати, що не впливають на тривалість потенціалу дії**

**Механізм антиаритмічної дії.** Етмозин зменшує максимальну швидкість деполяризації V<sub>max</sub> фази 0 та амплітуду дії в нормальних волокнах Пуркіньє. Значно пригнічує патологічний автоматизм у деполяризованих волокнах Пуркіньє.

**Етацизин** проявляє більш тривалу антиаритмічну дію порівняно з етмозином, зменшує амплітуду швидкого вхідного натрієвого потоку (Н.А. Мазур, А. Абдалла, 1995). Відмінність у дії препаратів полягає в тому, що етмозин має лише одну блокуючу точку на натрієві канали (із зовнішнього боку мембрани), а етацизин – ще й додаткову (з внутрішнього боку мембрани), що й спричиняє більш пригнічуючу дію на натрієвий потік. Крім цього, етацизин викликає ще й транзиторне зменшення повільного кальцієвого потоку всередину клітини, що робить його подібним до антагоністів кальцію.

Електрофізіологічні дослідження показали, що етацизин дещо зменшує тривалість синусового циклу, подовжує інтервали P-Q, АН та HV на гісограмі, не впливаючи при цьому на ефективний рефрактерний період передсердь, шлуночків та атріовентрикулярного з'єднання. Тривалість інтервалів P-Q, Q-T і ширина QRS подовжуються під впливом етацизину. Властивість препарату сповільнювати проведення збудження без змін ефективного рефрактерного періоду кардіоміоцитів дає підставу відносити їх до І С підкласу.

Багатоцентровими дослідженнями CAST (1989, 1991) встановлено, що ААП І С підкласу **енкаїнід, флекаїнід та етмозин** у хворих, які перенесли ІМ, при малосимптомній шлуночкової екстрасистолії збільшували загальну смертність. Тому ці препарати таким хворим можна призначати лише на короткий термін.

**Етмозин** – препарати цієї групи найбільший вплив проявляють на проведення імпульсів у системі Гіса-Пуркінє та міокарді шлуночків. Препарат є похідною фенотіазину, в якій відсутні ознаки нейролептика. Проявляє помірну коронаролітичну та М-холінолітичну дію.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину максимальна концентрація спостерігається через 1-2 год. Біодоступність препарату – 50 %. Період напіввиведення – 6-8 год. При в/в введенні ефект настає через декілька хвилин та триває близько 20 хв.

**Показання до призначення:** найкраща антиаритмічна дія спостерігається у хворих із шлуночковими порушеннями ритму, особливо при наявності додаткових шляхів проведення збудження, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, рідше використовується як для лікування, так і для профілактики пароксизмальної мерехтливої аритмії та тріпотіння передсердь (у зв'язку з вираженою проаритмічною дією), шлуночкова екстрасистолія.

**Протипоказання:** СССВ, синоатріальна та АВ-блокади II-III ст., ІМ із безсимптомною шлуночковою екстрасистолією, прогресуюча стенокардія, артеріальна гіпотензія, порушення функції печінки та нирок.

**Побічні ефекти:** порівняно з іншими ААП І класу характеризується доброю переносимістю, рідко проявляє негативний вплив на гемодинаміку. Небажані прояви: диплопія, запаморочення, затерпання язика та губ, шум у вухах, алергічні реакції (свербіж шкіри), затримка сечовипускання, імпотенція, гіпотензія, проаритмічна дія.



**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Разова доза для дорослої людини – 200 мг. Добова доза – 600 (1000-1200) мг на добу. Лікування слід розпочинати з навантажувальної дози – 500 мг. Потім кожні 6-8 год призначають по 200-300 мг. В основному максимальна антиаритмічна дія спостерігається на другу добу.
2. В/в етмозин вводять у дозі 100-150 мг (4-5 мл 2,5 % розчину) повільно протягом 4-5 хв. Попередньо препарат розводять у 10-20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.
3. Для в/м введення розводять 2-4 мл 2,5 % розчину етмозину в 1-2 мл 0,25-0,5 % розчину новокаїну. За необхідності (відновлення аритмії) вводять додатково до 3 разів на добу з інтервалом 0,5-5,0 год.
4. Перорально по 100 мг 6 разів на добу (600 мг), підтримуюча доза становить 1/3 від тієї, якою зняли напад.

**Форми випуску:** таблетки по 0,1 г; 2,5 % розчин в ампулах по 2 мл. Виробники – Дальхімфарм, Олайнський ХФЗ.

**Етацизин** – за хімічною будовою подібний до етмозину. Сповільнює провідність по міокарду передсердь та шлуночків, а також у системі Гіса-Пуркінє, що проявляється розширенням комплексу QRS на ЕКГ. Збільшує час ретроградного проведення збудження по АВ-вузлу та пучку Кента, що спричиняє антиаритмічний ефект у хворих з надшлуночковими та шлуночковими аритміями.

Етацизин більш ефективний, ніж етмозин, але частіше викликає побічні ефекти.

**Фармакокінетика.** Ефект при пероральному застосуванні проявляється на 1-2 день. Фармакокінетику вивчено недостатньо.

**Показання до призначення:** шлуночкові екстрасистолії та тахіаритмії, пароксизм фібриляції-тріпотіння передсердь, синдром ранньої реполяризації шлуночків.

**Противпоказання:** синоатріальні й АВ-блокади II-III ст., блокади ніжок пучка Гіса, СН, гіпотензія, порушення функції печінки та нирок; обережність необхідна при СССВ, АВ-блокаді I ст., неповних блокадах ніжок пучка Гіса та волокон Пуркінє.

**Побічні ефекти:** розширення зубця Р, інтервалу Р-Q, комплексу QRS, головний біль, порушення зору, аритмогенна дія, зниження скоротливої здатності міокарда; при в/в введенні – шум у вухах, затерпання різних частин тіла.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Оптимальна разова доза становить 25-50 мг всередину 3-4 рази на добу. Максимальна добова доза – 200-300 мг (100 мг 3 рази) на добу.
2. В/в можна вводити по 2-4 мл (50-100 мг) в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 10 хв (при швидкому введенні В.І. Денисюк спостерігав асистолію). Загальна доза при в/в введенні складає 1 мг/кг.

3. В/в краплинне введення більш ефективно при менших побічних явищах. Вводять 50-150 мг, розчинивши в 100-200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 г; 2,5 % розчин в ампулах по 2 мл (50 мг). Виробник – Олайнський ХФЗ.

**Алапенін (лапаконітину гідробромід)** – проявляє помірну негативну інотропну дію, не знижує АТ, має слабовиражені седативний та коронаролітичний ефекти.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення при в/в введенні – 0,5-2 год, при прийманні всередину – 1-5 год (А. Абдалла та співавт., 1989). На 75 % зв'язується з білками крові. Біозасвоєння складає 38-39 %. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. При вживанні всередину ефект розвивається через 40-60 хв, досягає максимуму на 4-5 год та триває 8 год. В умовах в/в введення антиаритмічна дія проявляється на 15-20 хв та продовжується 6-8 год.

**Показання до призначення:** шлуночкові аритмії (екстрасистолії, пароксизмальні тахікардії), в тому числі на фоні ГІМ, пароксизми надшлуночкової тахікардії при синдромі WPW, пароксизмальна форма фібриляції-тріпотіння передсердь.

**Протипоказання:** АВ-блокади II-III ст. (без кардіостимулятора), важка печінкова недостатність, термінальна стадія ниркової недостатності; з обережністю (за життєвими показаннями!) призначають у перші 3 місяці вагітності.

**Побічні ефекти:** гіперемія обличчя, тахікардія, порушення зору (диплопія), запаморочення, алергічні реакції.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Всередину за 30 хв до їди (таблетку необхідно подрібнити) по 0,025 г 3 рази на добу. При відсутності ефекту дозу збільшують до 0,05 г 3-4 рази на добу. Максимальна разова доза при прийманні перорально – 0,15 г, добова – 0,3 г.
2. В/в повільно вводять у дозі 0,0003-0,0004 г/кг, попередньо розвівши в 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Повторне введення можливе через 6 год.
3. В/м: в дозі 0,0004 г/кг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,05 г; 0,5 % розчин в ампулах по 2 мл. Виробник – фірма “Вілар”.

**Пропафенон** – знижує інтенсивність реполяризації, сповільнює провідність у передсердях, АВ-вузлі й, особливо, в системі Гіса-Пуркінє. При наявності додаткових провідних шляхів подовжує їх рефрактерний період та повністю блокує проведення збудження як у ретроградному, так і в антероградному напрямку. Поєднує антиаритмічні властивості препаратів І С підкласу та β-блокаторів.

**Фармакокінетика.** Повністю абсорбується при прийманні всередину. Виражений “ефект першого проходження через печінку”, тому абсолютна біодоступність складає 3,4-10,6 %. Майже повністю (до 97 %) зв'язується з білками плазми. Біотрансформація в печінці здійснюється за участю Р-450 цитохромної

системи. Існує два основних фенотипи: “швидкий метаболізм” – спостерігається у 90 % людей, утворюються активні метаболіти (5-гідроксипропафенон, N-депропілпропафенон та ін.),  $T_{1/2}$  у таких хворих у середньому – 5,5 год; при “повільному метаболізмі”  $T_{1/2}$  становить 10-32 год (у середньому 17,2 год). Більша частина виводиться з жовчю, 38 % екскретується нирками.

Дія починається через 1 год після прийняття всередину, досягає максимуму через 2-3 год та триває 8-12 год.

**Показання до призначення:** шлуночкові та суправентрикулярні аритмії, пароксизм фібриляції-тріпотіння передсердь на фоні синдрому WPW.

**Противпоказання:** кардіогенний шок, СН, синусова брадикардія, CCCB, артеріальна гіпотензія, порушення провідності (синоатріальна, АВ-блокади II-III ст., блокади ніжок пучка Гіса), міастенія, синдром бронхіальної обструкції, порушення функції печінки та нирок, вагітність і лактація.

**Побічні ефекти:** запаморочення, нечіткість зору, екстрапірамідні порушення, кома, втрата пам'яті, судоми, шум у вухах, нудота, блювання, анорексія, закрепи, ураження печінки з підвищеним рівнем трансаміназ, бронхоспазм, зупинка дихання, брадикардія, зниження АТ, СН, порушення внутрішньошлуночкової провідності, стенокардія, незвичайні сни, порушення емоційної сфери, проаритмічні ефекти, агранулоцитоз, анемія, геморагічна висипка, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, імпотенція, свербіж шкіри.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** У поєднанні з місцевими анестетиками зростає ймовірність ураження ЦНС. Збільшує концентрацію в крові дигоксину. Потенціює ефект варфарину. Циметидин та хінідин підвищують рівень пропафенону у крові (гальмують його метаболізм), рифампіцин – знижує.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Всередину по 150 мг 3 рази на добу, через 3-4 дні, за необхідності, дозу збільшують до 225 мг 3 рази на добу, а потім і до 300 мг 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 1200 мг у 4 прийоми.
2. В/в вводять у дозі 1-2 мг/кг у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (тобто у 20 мл 70 мг) 1-2 рази на добу.

Хворим з печінковою та нирковою недостатністю дози зменшують.

**Форми випуску:** таблетки та капсули по 150; 250; 300; 375 та 500 мг; таблетки пролонгованої дії по 250; 500; 750 та 1000 мг; ампули по 20 (70 мг) і 10 (35 мг) мл.

#### Форми випуску та виробники пропафенону

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Propafenonum INN	—	—
Пролекофен	тб. 0,15; 0,3	Lek (Югославія)
Пропанорм	тб. 0,15	Orion Pharma International (Фінляндія); Pro Med. CS Praha (Чеська Республіка)
Ритмонорм Норфенон	тб. 0,15; 0,01; 0,3; амп. 0,07 (20 мл)	Knoll (Німеччина)

**Флекаїнід (тамбокор)** – має властивості препаратів І С підкласу та ІІІ класу. Дослідження свідчать про те, що флекаїнід при прийманні в таблетованій формі має негативну хронотропну дію та погіршує перебіг СН. Може збільшувати смертність хворих з аритміями після перенесеного ГІМ.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в плазмі – через 3 год, період напіввиведення – 20 год, початок дії – через 1-2 год. Терапевтична концентрація в крові складає 0,4-0,9 мкг/мл.

**Показання до призначення:** пароксизмальна шлуночкова тахікардія, аритмії при синдромі WPW.

**Протипоказання:** СН (ФВ < 30 %), СССВ, АВ-блокади, ГІМ, стенокардія напруги, блокади ніжок пучка Гіса.

**Побічні ефекти:** зниження скоротливої функції міокарда, АВ-блокади ІІ-ІІІ ст., токсичні явища з боку ЦНС (нудота, блювання, запаморочення, відчуття жару, нечіткість зору), порушення функції синусового вузла (сіноатріальна блокада, брадикардія, “зупинка” синусового вузла).

**Схеми призначення.** Початкова доза – 100 мг 2 рази на добу. За необхідності її поступово збільшують кожні 4 дні на 50 мг 2 рази на добу, поки не буде отримано антиаритмічного ефекту або досягнуто дози 400 мг (200 мг 2 рази на добу).

**Форма випуску:** таблетки по 0,05; 0,1; 0,15 г.

**Енкаїнід** – проявляє негативну хронотропну дію у хворих з різним ступенем дисфункції лівого шлуночка. При лікуванні шлуночкових порушень ритму на фоні перенесеного ГІМ, як і флекаїнід, збільшує смертність. Вироблявся в США, в даний час знятий з виробництва.

**Фармакокінетика.** Повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, метаболізується в печінці з утворенням високоактивних метаболітів. Період напіввиведення препарату в осіб зі “швидким метаболізмом” – 1-2 год, із “повільним” – 6-11 год. Період напіввиведення метаболітів – 6-12 год.

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти** (див. флекаїнід).

**Схеми призначення.** Початкова доза – по 0,025 г 3 рази на добу. В подальшому її поступово збільшують через 3-5 діб по 0,025 г на добу. Припускається застосування в дозі 0,05 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 200 мг на добу.

**Форма випуску:** капсули по 0,025; 0,05 г.

**Інкаїнід** – хімічний дериват новокаїнамідів.

**Фармакокінетика.** Препарат повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, метаболізується в печінці, період напіввиведення – 8 год.

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти** (див. флекаїнід).

**Схеми призначення.** Всередину по 0,05 г 3 рази на добу з поступовим збільшенням дози (1 раз на 3-4 дні) до 0,075-0,100 г кожні 8 год. В/в: 60-100 мг зі швидкістю 15 мкг/кг/хв.

**Форма випуску:** капсули по 0,025 г; ін'єкційну форму випуску не описано.

**Бонекор (тирацизин)** – синтезований спільно фармакологами Росії і Німеччини. За хімічною будовою подібний до етмозину та етацизину. В даний час знятий з виробництва через виявлену тератогенність в експерименті.

**Цибензолін** – новий ААП І С підкласу. За ефективністю подібний до пропафенону. Його використовують для профілактики та лікування суправентрикулярних порушень ритму й, особливо, пароксизмальних форм мерехтливої аритмії. Призначають по 130 мг 2 рази на добу. Середня добова доза – 260 мг. Спостерігається кумуляційний ефект при прийманні понад 6 місяців. Достовірно збільшує тривалість комплексу QRS. Проаритмічні ефекти виликає рідко.

## II Клас. $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРИ

**Механізм антиаритмічної дії  $\beta$ -адреноблокаторів.** Відомо, що катехоламіни, як ендогенні, так і екзогенні, проявляють аритмогенну дію шляхом стимуляції  $\beta$ -адренорецепторів серця. Основним механізмом антиаритмічного ефекту  $\beta$ -адреноблокаторів є їх властивість блокувати  $\beta$ -адренорецептори міокарда. Ефект буває більш вираженим при переважанні тону симпатичної нервової системи.

$\beta$ -адреноблокатори сповільнюють швидкість спонтанної діастолічної деполаризації, тим самим знижуючи автоматизм у клітинах провідної системи серця. Таким чином зменшується частота імпульсоутворення як у клітинах синоатріального вузла, так і в ектопічних вогнищах збудження. Крім цього,  $\beta$ -адреноблокатори сповільнюють провідність через АВ-вузол, не впливаючи на провідність у системі волокон Гіса-Пуркінє. У концентраціях, більших за терапевтичні, ця група медикаментів має пряму мембраностабілізуючу дію (блокує натрієві канали). Отже,  $\beta$ -адреноблокатори за своїми електрофізіологічними властивостями можуть належати не тільки до II, але й до I класу, що треба враховувати при лікуванні аритмій.

**Показання до призначення:** суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, мерехтлива аритмія та тріпотіння передсердь, пароксизмальні суправентрикулярні та шлуночкові порушення ритму, лікування аритмій, спричинених передозуванням серцевих глікозидів (у разі відсутності АВ-блокад I-II-III ст.), синусова тахікардія, лікування аритмій у хворих з пролапсом мітрального клапана та гіпертрофічною кардіоміопатією, аритмії на фоні перенесеного ІМ з метою зниження смертності.

**Протипоказання.** Л.Т. Малая та співавтори (1998) поділяють протипоказання до призначення  $\beta$ -адреноблокаторів як антиаритміків на:

**абсолютні:** АВ-блокада II-III ст., СССВ, синусова брадикардія (ЧСС < 50 за 1 хв, PQ > 0,24 с), СН III-IV ФК за NYHA, кардіогенний шок, бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, підвищена чутливість до  $\beta$ -адреноблокаторів, систолічний АТ, менший 100 мм рт. ст., лікування верапамілом;

**відносні:** набряк легень, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія, погіршення синоатріальної та АВ-провідності з розвитком блокади I ст.

**Побічні ефекти:** при тривалому прийманні  $\beta$ -адреноблокаторів можуть з'являтися позитивні тести з антиядерними антитілами, у зв'язку з чим у деяких хворих спостерігаються вовчакоподібні симптоми з міалгією, артралгією, артритами (інші побічні ефекти, а також класифікацію та виробники  $\beta$ -адреноблокаторів, див. у розділі "Антиангінальні препарати").

Для лікування аритмій найчастіше використовують пропранолол, метопролол, атенолол, бісопролол, ацебуталол, надолол, тразикор, корданум, карведилол, есмолол, L-соталол.

**Пропранолол** – при призначенні з антиаритмічною метою орієнтуються на ступінь зменшення ЧСС, який повинен становити 20-22 % порівняно з вихідним рівнем.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Однократно – 20 мг всередину. Через 1-2 год (час настання максимального ефекту) дозу збільшують на 20-40 мг до досягнення антиаритмічного результату. Максимальна разова доза – від 40 до 160 мг. Максимальна добова доза – від 160 до 640 мг.
2. Перорально однократно – 120-160 мг (під контролем АТ) для лікування пароксизмальних тахіаритмій. Препарат слід вважати неефективним за відсутності антиаритмічного ефекту на фоні призначення в дозі 80 мг 4 рази на добу.
3. В/в (при невідкладних станах) 1 мл 0,1 % розчину, який розводять у 10 мл ізотонічного розчину та вводять повільно протягом 5-7 хв. При відсутності ефекту можна ввести ту ж дозу препарату. Максимально допустима доза для в/в введення – 0,15 мг/кг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,01; 0,04 г; 0,25 % розчин в ампулах по 1 мл; ретардні форми: капсули по 0,16 г.

**Метопролол** – препарат короткої дії. При призначенні великих доз доцільно збільшувати кількість приймань на добу.

**Схеми призначення.** Початкова доза – 0,05 г 2 рази на добу. За необхідності разову дозу збільшують до 0,2 г 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 0,4 г (400 мг).

**Форма випуску:** таблетки по 0,05 та 0,1 г.

**Атенолол** – препарат тривалої дії. Ефективність монотерапії в лікуванні пароксизмів фібриляції-тріпотіння передсердь незначна.

**Схеми призначення.** Призначають 1-2 рази на добу в дозі 50 мг. При відсутності антиаритмічної дії її збільшують до 150-200 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,025; 0,05; 0,1 г.

**Бісопролол** – препарат тривалої дії, на 50 % – ліпофільний, на 50 % – гідрофільний, тому його можна використовувати при захворюваннях печінки та нирок.

**Схеми призначення.** Всередину 2,5 мг 1 раз на добу, при потребі дозу збільшують до 5-10 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005 г.

**Ацебуталол** – кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор, який, завдяки наявності помірного симпатоміметичного ефекту в терапевтичних дозах, не викликає значної брадикардії.

**Схеми призначення.** По 0,2 г кожні 12 год, при відсутності антиаритмічного ефекту дозу збільшують до 0,6 г двічі на добу (1,2 г).

**Форми випуску:** таблетки по 0,2; 0,4 г; 0,5 % розчин в ампулах по 5 мл.

**Надолол** – неселективний  $\beta$ -адреноблокатор тривалої дії. Має виражені негативні хронотропну та гіпотензивну дії, більше використовується в лікуванні гіпертонічної хвороби. Надолол належить до тих  $\beta$ -блокаторів, які покращують функцію нирок, тому його можна призначати для лікування аритмій хворим з нирковою недостатністю.

**Фармакокінетика.** Абсорбується до 30 %, біодоступність становить 100 %, період напіввиведення – 17-24 год. З білками крові зв'язується на 30 %. Максимальна концентрація в плазмі спостерігається через 1-4 год. 80 % виводиться через шлунково-кишковий тракт.

**Схеми призначення.** По 0,02 г 1-2 рази на добу, при відсутності антиаритмічного ефекту дозу збільшують до 0,04-0,06 г 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 200 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 0,04; 0,08 г.

**Тразикор** – неселективний  $\beta$ -адреноблокатор, що має власну симпатоміметичну активність.

**Схеми призначення.** Всередину по 0,02-0,04 г 3 рази на добу, при потребі – 0,12-0,24 г на добу. Відміняють поступово.

**Форма випуску:** таблетки по 0,02; 0,08 г.

**Талінолол** –  $\beta$ -адреноблокатор з внутрішньою симпатоміметичною активністю.

**Схеми призначення.** По 0,05 г 3 рази на добу, при збереженні аритмії дозу можна збільшити до 0,1-0,2 г 3 рази на добу. Максимальна доза – 0,6 г.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05 г.

**Есмолол** – кардіоселективний  $\beta$ -адреноблокатор, який використовують для невідкладного лікування аритмій.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення – 90 хв, після в/в введення дія припиняється через 20 хв.

**Схеми призначення** (одна із запропонованих нижче):

1. Спочатку вводять насичуючу дозу 0,5 мг/кг протягом 1 хв, потім дві ампули (5 г) препарату розчиняють у 500 мл 5 % розчину глюкози або ізотонічного розчину натрію хлориду та вводять протягом 4 хв зі швидкістю 50 мкг/кг/хв. За відсутності ефекту повторюють введення насичуючої дози та підвищують швидкість введення до 100 мкг/кг/хв. Якщо необхідно, дозу збільшують, повторюючи введення насичуючої дози кожні 4 хв до 200 мкг/кг/хв. Після отримання антиаритмічного ефекту швидкість підтримуючої інфузії поступово зменшують.
2. Вводять в/в есмолол зі швидкістю 50 мкг/кг/хв. Швидкість введення можна збільшувати на 50 мкг/кг/хв кожні 30-40 хв. Загальна тривалість інфузії не повинна тривати довше 48 год.

**Форми випуску:** 25 % розчин в ампулах по 10 мл (10 мг/мл).

**ІІІ Клас. БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ** (збільшують тривалість потенціалу дії, подовжують реполяризацію)

**Механізм антиаритмічної дії.** Основний представник класу – **аміодарон**. Дія препарату на кардіоміоцити та провідну систему серця полягає в подовженні реполяризації та рефрактерного періоду всіх відділів серця (синусового та АВ-вузлів, передсердь, шлуночків та волокон Пуркінє). Електрофізіологічні ефекти проявляються внаслідок блокуючого впливу на калієві та, частково, натрієві й кальцієві канали. Аміодарон блокує  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренергічні рецептори, що, ймовірно, має значення в механізмі антиаритмічної дії. Подовжує фазу 3 потенціалу дії, покращує коронарний кровообіг, зменшує загальний периферичний опір.

**Бретиліум** подовжує потенціал дії та ефективний рефрактерний період волокон Пуркінє і шлуночків. Може тимчасово збільшувати фазу 4 деполаризації та автоматизм, що є відповіддю на вивільнення норепінефрину в нервових закінченнях.

Наступний препарат ІІІ класу – **соталол** – виявився найефективнішим з медикаментів, які попереджують виникнення повторних шлуночкових тахікардій та раптової коронарної смерті. За механізмом дії є препаратом частково ІІ ( $\beta$ -блокатор), а частково ІІІ класу. Такі його властивості спричиняють



подовження інтервалу Q-T (що характерно для III класу), а також P-Q (особливість  $\beta$ -блокаторів), зменшення ЧСС.

**Аміодарон** – частково гальмує  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецептори серцево-судинної системи, не викликаючи їх повної блокади. Незначно знижує діастолічний АТ. На відміну від  $\beta$ -адреноблокаторів, практично не проявляє негативної хронотропної дії.

**Фармакокінетика.** Повільно всмоктується при прийманні всередину. В крові виявляють через 0,5-4 год. Максимальна концентрація спостерігається через 5-6 год. Виводиться з організму дуже повільно, період напіввиведення – 30-103 дні, тому його антиаритмічна дія тривало зберігається після закінчення лікування. Антиаритмічний ефект настає через кілька днів після початку приймання та досягає максимуму через 2-4 тижні. Спостерігається двофазний характер виведення аміодарону: протягом 1-2 тижнів виводиться 50 %, а потім відзначається поступове повільне зменшення концентрації в плазмі та тканинах. Аміодарон та його метаболіти добре розчиняються в жирах та накопичуються в жировій і м'язовій тканинах.

**Показання до призначення:** лікування та профілактика пароксизму фібриляції-тріпотіння передсердь, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолії, шлуночкова та суправентрикулярна пароксизмальна тахікардії, лікування та профілактика пароксизмальних аритмій при синдромах преекзитації, зниження ЧСС при тахісistolічній формі мерехтливої аритмії на фоні перенесеного ІМ з метою попередження раптової коронарної смерті та фатальних аритмій, при прискороеному надшлуночковому ритмі.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до йоду, синусова брадикардія, синоатріальна блокада, СССВ, важкі порушення провідності (крім випадків наявності штучного водія ритму), гіпо- та гіпертиреоз, кератопатія, бронхіальна астма, синдром бронхіальної обструкції, вагітність; хворим на кардіоміопатію, що супроводжується кардіомегалією, слід обережно вводити в/в.

**Побічні ефекти:** легеневий фіброз (явище зворотне на ранніх стадіях, у зв'язку з чим рекомендується 1 раз на 3 місяці проводити рентгенологічне обстеження), погіршення зору (накопичення йоду в рогівці при виділенні слізними залозами – тезауризмоз), накопичення в шкірі призводить до зміни її кольору на синювато-сірий під впливом ультрафіолетових променів (фотосенсибілізація), неврит зорового нерва, плеврит, бронхіт, пневмонія, периферичні нейро- та міопатії, екстрапірамідний тремор, атаксія, черепно-мозкова гіпертензія, нудота, блювання, порушення функції печінки, закрепи, алопеція, анемія, алергічні реакції, підвищення рівня аланінової амінотрансферази в 2-3 рази (відмінити аміодарон, проаритмічний ефект 2-5 % хворих).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Не сумісний з бепридиллом, хініном та препаратами I класу, соталолом, еритроміцином, пентаміном. Посилює ефекти непрямих антикоагулянтів та препаратів наперстянки.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. В/в повільно (3-5 хв) у дозі 5 мг/кг. Більш швидке введення може викликати гіпотензію, а повільніше – не дати бажаного ефекту. Після цього в/в краплинно вводять 600-1200 мг на добу. На 4-5 день після в/в введення переходять на приймання всередину за схемою: 7 днів – по 1 таблетці 3 рази на добу, наступних 7 днів – по 1 таблетці 2 рази на добу, наступних 5 днів – по 1 таблетці 1 раз на добу, 2 дні перерви. Підтримуюча терапія – 200 мг (1 таблетка) 1 раз на добу 5 днів на тиждень з дводенною перервою.
2. Хворим з високою абсорбцією препарат можна призначати в підтримуючій дозі – 3 таблетки на тиждень.
3. Перорально по 400 мг (2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7 днів, підтримуюча доза – 200 мг 1 раз на добу 5 днів на тиждень з дводенною перервою.
4. Швидке насичення в дозі 2,6-4,4 г (13-22 таблетки) протягом першої доби, надалі – підтримуючі дози.
5. Перорально 30 мг/кг (від 1200 до 3000 мг) в 1-день, у наступні – підтримуючі дози.

**Форми випуску:** таблетки по 0,2 г; 5 % розчин в ампулах по 3 мл.

**Лікарські форми та виробники аміодарону**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Amiodarolum INN	–	–
Альдарон	тб. 0,2	Cadila (Індія)
Аміодарон	тб. 0,2	Rivopharm (Швейцарія)
Аміодарон	тб. 0,2; амп. 5 % – 3,0	Rivopharm (Швейцарія) ОАО Акрихін (Росія)
Аміодарон-Гексал	тб. 0,2	Hexal (Німеччина)
Аміокордин	тб. 0,2	KRKA (Словенія)
Аритміл	тб. 0,2	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Кардіодарон	тб. 0,2	ЕРКА Фармацевтика ЗАО (Росія)
Кордарон	тб. 0,2; амп. 5 % – 3,0	KRKA (Словенія)
Кордарон	тб. 0,2; амп. 5 % – 3,0	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Опакорден	тб. 0,2	Polfa (Польща)
Седакорон	тб. 0,2; амп. 5 % – 3,0	Ebewe (Австрія)

**Бретиліуму тозилат** – єдиний серед ААП, що має позитивну інотропну дію. Важливим гемодинамічним ефектом є ортостатична гіпотензія, особливо у хворих з низькою фракцією викиду. Належить до групи симпатолітиків. Антиаритмічний ефект пов'язаний з блокадою калієвих каналів кардіоміоцитів.

**Фармакокінетика.** Погано метаболізується, виводиться із сечею в незміненому вигляді. Терапевтична концентрація – 0,1-1,0 мкг/мл, період напіввиведення – 7-10 год. Антиаритмічний ефект проявляється через 20-40 хв.

**Показання до призначення:** шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, рефрактерна до терапії лідокаїном, мекситилом,  $\beta$ -блокаторами, аритмії при ІМ та хірургічних операціях на серці.

**Протипоказання:** гостре порушення мозкового кровообігу, гіпотензія, феохромоцитома, інтоксикація серцевими глікозидами.

**Побічні ефекти:** артеріальна гіпотензія, синусова брадикардія, нудота, блювання, пронос.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. В/в по 4-5 мг/кг повільно (протягом 10-15 хв), за необхідності вводять повторно, але не більше 30 мг/кг. У наступні дні – по 5 мг/кг кожні 8 год у різні місця.
2. Для профілактики аритмій: в/м по 0,5-1,0 мл 5 % розчину 2-3 рази на добу.

**Форма випуску:** 5 % розчин в ампулах по 1 мл.

#### Препарати та виробники бретиліуму тозилату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Bretilium INN	–	–
Бретилат	амп. 5 % – 2,0	Wellcome (Великобританія)

**Соталол** – виявився ефективним щодо попередження раптової смерті та виникнення зворотних аритмій. Належить до неселективних β-блокаторів (на 33 %) та до ААП III класу (на 67 %). На ЕКГ подовжує не тільки інтервал Q-T (як препарати III класу), але й P-Q (як II клас ААП), зменшує ЧСС.

**Фармакокінетика.** Не метаболізується в печінці, виділяється нирками. Період напіввиведення – 15 днів. Початок антиаритмічного ефекту після прийняття всередину – 1 год, максимум – через 3-4 год, тривалість ефекту – 24 год. Після в/в введення 40 мг соталолу ефект настає через 5 хв і триває 90-120 хв (О.М. Окольков, 1998).

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. По 0,08 г двічі на добу, за необхідності – 0,16-0,32 г на добу.
2. Всередину – 5,59 мг/кг на добу.
3. Для лікування шлуночкових аритмій – в/в 40 мг. Через 1 год – підтримуюча терапія в таблетках.

**Форма випуску:** таблетки по 0,08; 0,16; 0,24; 0,32 г.

#### Форми випуску та виробники соталолу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Sotalolol INN	–	–
Гілукор	тб. 0,16	Solvay Pharmaceuticals (Німеччина)
Гілукор-міте	тб. 0,08	Solvay Pharmaceuticals (Німеччина)
Дораб	тб. 0,16	Knoll (Німеччина)
Соталол-міте	тб. 0,08	GmbH and Co. (Німеччина)
Соталекс	тб. 0,08; 0,16; 0,24; 0,32	Bristol-Myers Squibb (США)
Сотагексал	тб. 0,08; 0,16; амп. 40 мг/4 мл	Hexal (Німеччина)

Існує два нових антиаритмічних препарати, що є представниками III класу: дофетилід і нібентан.

**Дофетилід** – найбільш ефективний при лікуванні суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму, особливо спричинених механізмом *entry*. Протипоказаний при тахіаритміях з широким комплексом QRS. Вводять у дозі 8 мг/кг за 15-30 хв.

**Нібентан** – антиаритмічний препарат III класу російського виробництва, який особливо ефективний при пароксизмальній формі мерехтливої аритмії. Використовують для лікування як надшлуночкових, так і шлуночкових порушень ритму. Вводять в/в болюсно в дозі 0,125-0,375 мг/кг. Подовжує інтервал Q-T, не розширюючи комплексу QRS та не подовжуючи інтервалу P-Q.

#### IV Клас. АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

**Механізм антиаритмічної дії.** З блокаторів кальцієвих каналів для лікування аритмій найбільш широко використовують **верапаміл**, менше – **дилтіазем**. У більшості клінічних випадків препарати зменшують ЧСС (чим більша доза, тим вищий ступінь брадикардії), проявляють негативну інотропну дію. Пряма негативна хронотропна дія може нівелюватись рефлекторним зростанням ЧСС, яке зумовлене зменшенням системного АТ.

Верапаміл пригнічує патологічний автоматизм у волокнах Пуркінє, передсердь та шлуночків, зменшує тривалість потенціалу дії за типом “повільної відповіді”, подовжує ефективний рефрактерний період через зростання часу відновлення повільних кальцієвих каналів після інактивації. Верапаміл та дилтіазем пригнічують тригерний механізм виникнення аритмій та амплітуду потенціалу дії синусового та АВ-вузлів.

Антиаритмічна дія препаратів тим більше проявляється, чим вища ЧСС. Це так звана “ефективність, яка залежить від використання” (*use-dependent*). Вважається, що верапаміл та дилтіазем проявляють свою дію лише при відкритому L-каналі. Це зумовлено необхідністю досягнення препаратами ділянок блокування, які знаходяться всередині каналу. Чим довше канали перебувають у відкритому стані (що спостерігається, наприклад, при суправентрикулярних аритміях), тим ефективніше діє антагоніст кальцію.

**Верапаміл** – найбільш ефективний при лікуванні суправентрикулярних порушень ритму.

**Фармакокінетика.** Антиаритмічний ефект при в/в введенні починається через 1-2 хв та досягає максимуму на 10-15 хв. Вплив на провідність в АВ-вузлі зберігається протягом 6 год (див. розділ “Антиангінальні препарати”).

**Показання до призначення:** синусова тахікардія, пароксизмальна вузлова тахікардія, зниження ЧСС при мерехтливій аритмії та тріпотінні передсердь, ідіопатичні форми шлуночкової тахікардії, особливо, якщо ком-

плекси QRS під час тахікардії мають форму блокади правої ніжки пучка Гіса з відхиленням електричної осі вліво, шлуночкові тахікардії, які виникають під час фізичного навантаження.

**Протипоказання:** кардіогенний шок, лікування β-блокаторами, СН, пароксизмальні аритмії при синдромі WPW, CCCB, АВ-блокади II-III ст., аритмії при інтоксикації серцевими глікозидами.

**Побічні ефекти:** гіпотензія при в/в введенні хворим з кардіомегалією, головний біль, алергічні реакції (свербіж шкіри), закрепи.

**Схеми призначення (одна з наведених нижче):**

1. В/в препарат вводять з розрахунку 0,15 мг/кг маси тіла (10 мг) протягом 10 хв (1 мг/хв). На думку В.К. Лепакіна та співавт. (1988), його потрібно вводити швидше (протягом 1 хв), що ефективніше знімає пароксизм. За необхідності можна ввести повторно через 30 хв у тій же дозі (2 мл 0,25 % розчину). Підтримуючу інфузію здійснюють зі швидкістю 0,005 мг/кг/хв.
2. Всередину препарат застосовують у дозі 0,04-0,08 г через 8 год. Добова доза – 0,24-0,48 г.

**Форми випуску:** таблетки по 0,04; 0,08 г; таблетки пролонгованої дії по 0,12; 0,24 г; 0,25 % розчин в ампулах по 2 мл.

**Дилтіазем** – менше пригнічує скоротливу здатність міокарда порівняно з верапамілом.

**Фармакокінетика.** При в/в введенні ефект настає на 3-й хв та досягає максимуму через 7 хв. Зменшення ЧСС зберігається протягом 1-3 год, при тривалому введенні – до 10 год.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. При пароксизмах аритмії вводять в/в болюсно протягом 2 хв 0,10-0,35 мг/кг. За необхідності можна ввести повторно через 15 хв у дозі 0,35 мг/кг, потім переходять на в/в краплинне введення протягом 24 год зі швидкістю 5-15 мг/год.
2. Всередину для лікування аритмій призначають у дозі 270-360 мг на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,03; 0,06; 0,09; 0,12; 0,3 г; флакони по 0,025 г ліофілізованого порошку для ін'єкцій з розчинником.

**Бепридил** – новий блокатор повільних кальцієвих, швидких натрієвих та, ймовірно, калієвих каналів тривалої дії. Подовжує інтервали P-Q, Q-T та розширює комплекс QRS.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення – близько 30 год, тому його призначають 1 раз на добу.

**Показання, протипоказання до призначення та побічні ефекти** (див. верапаміл).

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Для лікування суправентрикулярних пароксизмальних тахікардій в/в у дозі 2 мг/кг.

2. Всередину призначають 200-400 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,1; 0,2; 0,3 г.

#### Препарати бепридилу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Bepriidilum INN	—	—
Беприкор	тб. 0,1; 0,2; 0,3	Organon (Нідерланди)

### **Інші медикаментозні засоби, які використовують для лікування аритмій**

**Препарати калію.** Калій – основний клітинний іон, так само, як натрій – основний позаклітинний іон. Серцевий м'яз реагує на підвищення вмісту калію в плазмі крові зменшенням збудливості та провідності. Солі калію сповільнюють швидкість спонтанної діастолічної деполяризації, сприяють лікуванню аритмій, що виникають за механізмом re-entry. При підозрі на гіпокаліємію доцільно проводити одночасне лікування препаратами калію та ААП. Переважно використовують **калію хлорид**.

**Показання до призначення:** аритмії при гіпокаліємії, при передозуванні серцевих глікозидів, лікування та профілактика суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму.

**Протипоказання:** гіперкаліємія, АВ- та синоатріальні блокади, СССВ.

**Побічні ефекти:** проаритмічні ефекти, нудота, блювання, АВ-блокади, брадикардія. Ранньою ознакою інтоксикації калієм є виникнення парестезій.

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. Препарат вводять у дозі 1,5-3,0 г у складі поляризуючої суміші (інсулін – 8-10 ОД та 10 % розчин глюкози – 500 мл) в/в краплинно зі швидкістю 60 крапель за 1 хв. Максимальна добова доза препарату – 100 ммоль, тобто 7,5 г.
2. Всередину препарат призначають при гіпокаліємії спочатку по 3 г, потім по 1,5 г кожні 4-6 год протягом 1-2 днів. Максимальна пероральна доза становить 223 мг/кг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,5 і 1,0 г; 4 % розчин в ампулах по 50 мл; 10 % розчин для приймання всередину.

**Панангін.** Склад: калію аспарагіату – 0,158 г, магнію аспарагіату – 0,14 г.

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти** (див. калію хлорид).

**Схеми призначення (одна із запропонованих нижче):**

1. 10 мл (1 ампулу) розводять у 20-30 мл ізотонічного розчину NaCl або 5 % розчину глюкози, вводять в/в повільно.

2. Вміст 1-2 ампул розводять у 250-500 мл 5 % глюкози, вводять в/в краплинно.
3. Всередину по 1 драже 3 рази на добу, в більш важких випадках – по 3 драже 3 рази на добу.

**Форми випуску:** ампули по 10 мл; драже з вмістом калію аспарагіна-ту – 0,158 г, магнію аспарагіна-ту – 0,14 г.

**Аспаркам** – аналог панангіну вітчизняного та російського виробництва.

**Схеми призначення** (див. панангін).

**Форми випуску:** таблетки, що містять по 0,175 г калію аспарагіна-ту та магнію аспарагіна-ту; розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 та 10 мл, що містить в 1 мл 0,045 г калію аспарагіна-ту та 0,04 г магнію аспарагіна-ту.

**Магнію сульфат** – відомо, що іони магнію посилюють антиаритмічний ефект калію.

**Показання до призначення:** більш ефективний при шлуночковій тахікардії типу “пірует” у хворих з подовженим інтервалом Q-T.

**Побічні ефекти:** зупинка дихання, артеріальна гіпотензія.

**Схема призначення.** В/в краплинно (3-20 мг/хв) протягом двох годин у складі поляризуючої суміші.

**Форма випуску:** 25 % розчин в ампулах по 10 мл (2,5 г).

**Калію та магнію аспарагінат.**

Склад: кислота аспарагінова – 15,160 г;

калію гідроокис – 3,900 г;

магнію оксид – 1,116 г;

сорбіт харчовий – 20,000 г;

ЕДТА динатрієва сіль – 0,005 г;

вода для ін'єкцій – до 1 л.

Іонний склад: калій іон – 2,718 мг/мл (69,51 ммоль/л), магній іон – 0,673 мг/мл (27,68 ммоль/л).

**Фармакокінетика.** Не досліджена.

**Показання до призначення, побічні ефекти** (див. препарати калію та магнію сульфат).

**Противпоказання:** непереносимість фруктози, дефіцит фруктозо-1,6-дифосфатази, підвищена чутливість до сорбіту, отруєння метиловим спиртом, порушення функції нирок, міастенія, гіперкальціємія, АВ- та синоатріальні блокади.

**Схема призначення.** 1-2 інфузії на добу по 200-300 мл. Швидкість введення – 20-25 крапель за 1 хв.

**Передозування.** У разі передозування спостерігаються симптоми гіперкаліємії: біль у животі, м'язова слабкість, металічний присмак у роті, парестезії. На ЕКГ: зростання висоти зубця Т, зниження амплітуди зубця Р, розширення комплексу QRS.

**Форма випуску:** флакони з розчином для інфузій по 200 та 400 мл.

### Лікарські форми та виробники препаратів калію і магнію

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	ICN Октябрь (Росія)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Акрихін (Росія)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Галичфарм (Україна)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Здоров'я (Україна)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Ірбітський ХЗ (Росія)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Лексредства (Росія)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Лубнифарм (Україна)
Аспаркам	тб.; амп. 5,0; 10,0	Луганський ХФЗ (Україна)
Панангін	Др.; амп. 10,0	Gedeon Richter (Угорщина)
Калій-нормін (калію хлорид)	тб. 1000 мг КСІ	Alcaloidea (Угорщина)
Калінор	шипучі тб.	Knoll (Німеччина)
Каліпоз пролонгатум	тб. пролонг. дії 0,75	Polfa (Польща)
Калію оротат	тб. 0,5	Мосхімфармпрепарат (Росія)
Калію та магнію аспарагінат	фл. 200,0; 400,0	Львівдіалек (Україна)
Калію хлорид	тб. 0,5; 1,0; амп. 4 % – 50,0; 10 % розчин всередину	Алерген СТ (Росія), МХФП (Росія)
Калію хлорид	амп. 4 % – 10,0	Новосибхімфарм (Росія)
Калію-магнію аспарагінат	розчин для інфузій у фл. по 500 мл	Berlin Chemie (Німеччина)
Кормагnezин	амп. 10 та 20 % – 10,0	Norwag Pharma (Німеччина)
Магнерот	тб. 0,5	Norwag Pharma (Німеччина)
Магнію сульфат	амп. 25 % – 5,0; 0,0	ICN Октябрь (Росія)
Магнію сульфат	амп. 25 % – 5,0; 0,0	Біомед (Росія)
Магнію сульфат	амп. 25 % – 5,0; 0,0	Галичфарм (Україна)
Магнію сульфат	амп. 25 % – 5,0; 0,0	Медтех (Росія)
Магнію сульфат	амп. 25 % – 5,0; 0,0	Мосхімфармпрепарати (Росія)
Сульфат магнію	амп. 25 % – 10,0	Дарниця (Україна)

**Похідні аденозину.** АТФ розглядається як один з медіаторів збудження в аденозинових (пуринергічних) рецепторах. Крім цього, він бере участь у передачі нервового збудження в адренергічних та холінергічних синапсах.

**Фармакодинаміка.** При взаємодії з актоміозином аденозинтрифосфорна кислота розпадається на аденозиндифосфорну кислоту (АДФ) та неорганічний фосфат. При цьому звільнюється енергія, яка використовується м'язами, в тому числі й міокардом, для виконання механічної роботи. Є природною складовою частиною тканин організму людини та тварин. Період напіввиведення при в/в введенні – 10 с.

**Механізм дії.** Пригнічує автоматизм синусового вузла, сповільнює проведення імпульсу в АВ-вузлі та подовжує його рефрактерний період.

**Показання до призначення:** пароксизмальні реципрокні тахікардії з АВ-з'єднання, ортодромні суправентрикулярні тахікардії на фоні синдрому



WPW, діагностичні електрофізіологічні дослідження (визначення локалізації АВ-блоку).

**Протипоказання:** АВ-блокади II-III ст., CCCB, підвищена чутливість до аденозину; застосування при вагітності допускається у разі крайньої необхідності.

**Побічні ефекти:** запаморочення, фобія, нечіткість зору, біль у ділянці серця, брадикардія, проаритмічні ефекти (можливий розвиток шлуночкової тахікардії), різка гіперемія обличчя, АВ-блокади, гіпервентиляція, бронхоспазм, біль у руках, металічний присмак у роті.

**Схеми призначення.** В/в швидко протягом 5 с в дозі 2 мл (6 мг). Якщо через 1-2 хв суправентрикулярну тахікардію не вдалось купірувати, вводять повторно в/в 4 мл (12 мг) АТФ. За необхідності через 1-2 хв цю дозу можна ввести ще раз. Збільшення кількості введень більше трьох не допустиме.

**Форма випуску:** ампули по 2 мл (6 мг).

#### **Розчин натрію аденозинтрифосфату 1 % для ін'єкцій.**

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти** (див. АТФ).

**Схеми призначення.** В/в швидко за 1-5 с 1-2 мл (10-20 мг). Тривалість дії – до 2 хв. При відсутності ефекту можна повторно ввести 2 мл.

**Форма випуску:** 1 % розчин в ампулах по 1 мл.

**АТФ-лонг** (хімічна назва – аденозин-5-трифосфатогістидинато-магній трикалієва сіль октагідрат з натрієм хлористим) – препарат класу різнолігандних координаційних сполук з макроергічними фосфатами.

**Механізм дії.** В умовах коронарної недостатності та ішемії здійснює енергозберігаючий ефект за рахунок пригнічення активності ферменту 5-нуклеотидази, яка відповідає за швидкість гідролізу енергетичних субстратів, запобігає структурно-функціональним ушкодженням плазматичних мембран кардіоміоцитів. АТФ-лонг пригнічує активність процесів перекисного окиснення ліпідів. При ішемії покращує коронарний кровообіг, зменшує споживання кисню міокардом.

**Показання до призначення:** пароксизмальна надшлуночкова тахікардія, СН, ІХС, НС, стенокардія напруги, післяінфарктний та міокардитичний кардіосклероз, інфекційно-алергічний міокардит, вегето-судинна дистонія.

**Побічні ефекти:** не встановлені.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Курантил (дипіридамо́л) посилює дію. Теофілін, кофеїн та інші ксантини – послаблюють.

**Схеми призначення.** Разова доза – 10-40 мг 3-4 рази на добу сублінгвально до повного розсмоктування. Курс лікування – 20-30 днів. Максимальна добова доза – 400-600 мг. При порушеннях ритму разову дозу 10-40 мг приймають через 5-10 хв до зникнення аритмії або до досягнення максимальної добової дози.

**Форма випуску:** таблетки по 0,01 і 0,02 г.

### Форми випуску та виробники препаратів, похідних аденозину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Аденозин (АТФ)	амп. 2 мл (6 мг)	ФФ Дарниця (Україна)
Аденокор	фл. 3 % – 2,0	Sanofi-Synthelabo (Франція)
АТФ	амп. 2 мл (6 мг)	Біомед (Росія)
АТФ-лонг	амп. 2 % – 1,0	Біофарма (Україна)
АТФ-лонг	тб. 0,01; 0,02	Боршагівський ХФЗ (Україна)
Натрію аденозинтрифосфат	амп. 1 % – 1,0	Белмедпрепараты (Білорусія) Боршагівський ЗМП (Росія)

**Серцеві глікозиди.** Загальновідомо, що серцеві глікозиди мають негативні хроно- та дромотропний ефекти, тобто знижують автоматизм синусового вузла, сповільнюють провідність в АВ-вузлі, зменшують ЧСС. Як антиаритмічні засоби їх використовують у таких випадках:

- при суправентрикулярній тахікардії;
- для переведення тахісistolічної форми мерехтливої аритмії (МА) з частими пароксизмами і постійної мерехтливої аритмії в нормосistolічну;
- при мерехтінні та тріпотінні передсердь у хворих із СН;
- для переведення тріпотіння передсердь у фібриляцію.

**Протипоказання:** пароксизмальна шлуночкова тахікардія, брадикардія, синоатріальна та АВ-блокади, пароксизм мерехтливої аритмії у хворих із синдромом передчасного збудження шлуночків, аритмії при передозуванні серцевих глікозидів.

**Схеми призначення дигоксину.** В/в повільно 1-2 мл 0,025 % розчину дигоксину в 20 мл фізіологічного розчину натрію хлориду (0,25-0,50 мг), при потребі – повторно по 0,1-0,3 мг кожні 4-8 год. Максимальна добова доза – 4 мл 0,25 % розчину. Підтримуюча доза – 1-2 таблетки дигоксину (0,00025-0,00050 г) на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,0000625; 0,00025; 0,000125; 0,0005 і 0,0001 г; 0,025 % розчин в ампулах по 1 та 2 мл; ампули по 1 та 2 мл (0,0001 і 0,0002 мг акт. реч. в 1 мл); розчин для перорального приймання по 20 мл (0,00025 мг акт. реч. в 1 мл) та по 10 мл (0,0005 мг акт. реч. в 1 мл).

**Схеми призначення строфантину.** В/в повільно 0,5 мл 0,05 % розчину в 20 мл 40 % розчину глюкози, за необхідності – по 0,25 мл через 4 год. Добова доза – 1 мл 0,05 % розчину.

**Форма випуску:** 0,05 % розчин в ампулах по 1 мл.

### Лікарські форми та виробники строфантину та дигоксину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Строфантин Г	амп. 0,05 % – 1,0	Јenapharm (Німеччина)
Строфантин Г	амп. 0,025 % – 1,0	ДЗ ДН ЦЛЗ (Україна)

1	2	3
Строфантин Г	тб. 0,00025	ОЗ ГН ЦЛС (Україна)
Строфантин К	амп. 0,025 % – 1,0	Галичфарм (Україна)
Строфантин-Дарниця	амп. 0,02 % – 1,0	Дарниця (Україна)
Бемекор	фл. 10 мл (в 1 мл-0,6 мг); краплі; тб. 0,0001	Lek (Словенія)
Виноксин	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 2,0	ICN (Канада)
Дигоксин	тб. 0,00025	Gedeon Richter (Угорщина)
Дигоксин	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 1,0 і 2,0	Nycomed Pharma (Норвегія), Nycomed Pharma (Данія)
Дигоксин	тб. 0,00025	Orion Pharma International (Фінляндія)
Дигоксин	тб. 0,00025	Polpha-Warszawa (Польща)
Дигоксин	амп. 0,025 % – 1,0	Weimer-Pharma (Німеччина)
Дигоксин	тб. 0,00025	Здоров'я (Україна)
Дигоксин	тб. 0,00025	Кутновський ФЗ (Польща)
Дигоксин ТФТ	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 1,0	Таллінський ФЗ (Естонія)
Дигоксин-Тева	тб. 0,00025	Teva (Ізраїль)
Дигомал	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 2,0	Malesci (Італія)
Дилакор	тб. 0,00025; 0,00075; 0,0000125	Zdravle (Югославія)
Дилапацин	тб. 0,00025; амп. 2 мл (в 1 мл – 0,00025 акт. реч.); розчин для перорального приймання по 20 мл (в 1 мл 0,0005 акт. реч.)	AWD (Німеччина)
Димекор, натоксин	тб. 0,0001; амп. 2 мл (0,1 мг акт. реч. в 1 мл)	ICN Galenika (Югославія)
Еудигокс	тб. 0,0000625; 0,000125; 0,00025; 0,0005	Simes (Італія)
Корадоксин	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 2,0	Servier (Франція)
Ланікор	тб. 0,00025; амп. 0,025 % – 1,0	Pliva (Хорватія)
Ланітоп	тб. 0,0001; 0,00015; краплі 10 мл (в 1 мл-0,0006 акт. реч.); амп. (0,0002 акт. реч.)	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Ланоксин	тб. 0,0000625; 0,000125; 0,0005; 0,0025	Wellcome (Великобританія)
Нео-ланікор	тб. 0,0000625; 0,000125; 0,00025; 0,0005	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Новодигал (β- ацетилдигоксин)	тб. 0,0002; амп. 1 мл (0,0002)	Lilly (США)

## Поєднане застосування антиаритмічних препаратів

**Комбіноване призначення препаратів I A та I B підкласів** вважають доцільним, тому що:

- препарати I A підкласу подовжують інтервал Q-T, а підкласу I B – вкорочують його, таким чином нівелюється негативний вплив I A підкласу;
- I A підклас викликає двонаправлену блокаду при механізмі аритмії типу "re-entry", тоді як препарати I B підкласу посилюють її в антероградному напрямку;
- препарати I B підкласу пригнічують переважно шлуночкові аритмії, а препарати I A підкласу впливають як на шлуночкові, так і на надшлуночкові порушення ритму.

Отже, поєднане їх використання у хворих з нападами мерехтіння та тріпотіння передсердь на фоні шлуночкових аритмії зменшує частоту скорочень як шлуночків, так і передсердь.

Велику роботу з вивчення сумісного призначення ААП провели Н.А. Мазур та А. Абдалла (1995). Найбільш доцільними, на їх думку, є такі комбінації:

- по 200 мг мекситилу кожні 8 год всередину+500 мг новокаїнамід у в/м через 4 год або по 750 мг всередину кожні 4 год;
- по 200 мг мекситилу кожні 8 год всередину+по 0,2 г дизопірамід всередину кожні 6-8 год;
- по 250 мг кінілентину кожні 8 год+мекситил по 200 мг тричі на добу.

Запропоновані комбінації ААП виявились ефективними при екстрасистоліях та пароксизмальній шлуночковій тахікардії.

У хворих з частими пароксизмами мерехтіння та тріпотіння передсердь найбільш ефективною була комбінація алапеніну та кінілентину або алапеніну та етацизину (препарати використовували у половинних дозах). Вивчено також комбінації ААП I A, I B та I C підкласів. Найбільш ефективними виявились:

- ритмілен+пропафенон;
- ритмілен+етацизин;
- ритмілен+алапенін;
- ритмілен+етмозин;
- ритмілен+мекситил;
- хінідин+алапенін;
- хінідин+пропафенон;
- хінідин+етмозин;
- хінідин+мекситил;
- хінідин+етацизин;
- мекситил+пропафенон;
- мекситил+етацизин;
- мекситил+алапенін;
- мекситил+етмозин.

Усі препарати використовувались у зменшених разових дозах. Найкраща переносимість спостерігалась при поєднанні етмозину з пропафеноном.

**Поєднане застосування антиаритмічних препаратів I та II класів:**

- доцільною вважають комбінацію препаратів I А підкласу (подовжують інтервал Q-T) та II класу (вкорочують його), таким чином зменшується небажаний проаритмічний ефект (подовження інтервалу Q-T);
- $\beta$ -адреноблокатори, блокуючи електрофізіологічні ефекти катехоламінів, сприяють антиаритмічній дії препаратів I класу при гіперкатехоламініемії.

Ефективними виявились такі комбінації препаратів у хворих із суправентрикулярною екстрасистолією:

- хінідин+ $\beta$ -блокатор;                      – обзидан+пропафенон;
- обзидан+алапенін;                            – обзидан+ритмілен.
- обзидан+мекситил;

Поєднання обзидану з алапеніном та ритміленом було ефективним у хворих з пароксизмальною мерехтливою аритмією, рефрактерною до інших ААП.

**Поєднання антиаритмічних препаратів I та III класів.** ААП I А

підкласу та III класу подовжують інтервал Q-T, тому поєднане їх використання потребує великої обережності та моніторного контролю. Н.А. Мазур та А. Абдалла (1995) виявили значне підвищення антиаритмічного ефекту при комбінованому призначенні кордарону з етмозином, кордарону з етацизином, кордарону з алапеніном, кордарону з ритміленом, кордарону з хінідином, кордарону з мекситилом. Вказані поєднання були ефективними при суправентрикулярній та шлуночковій екстрасистоліях з часто рецидивуючими короткими пароксизмами шлуночкової тахікардії.

**Поєднання антиаритмічних препаратів I та IV класів:**

- комбіноване призначення кінілентину та верапамілу ефективно при пароксизмальній мерехтливій аритмії;
- при лікуванні суправентрикулярних екстрасистолій ефективні комбінації верапамілу з хінідином, верапамілу з алапеніном, верапамілу з пропафеноном, верапамілу з ритміленом.

## ЛІКУВАННЯ ЕКСТРАСИСТОЛІЧНИХ АРИТМІЙ

Причини виникнення суправентрикулярних екстрасистолій поділяються на функціональні та органічні.

Захворювання, які сприяють появі **функціональних екстрасистол:** дистрофії міокарда, гіперсимпатикотонія, ваготонія, гіпокаліємія, гормональні зрушення, електролітні зміни, токсичні ураження (алкоголь, наркотики, кава), лікарські речовини (ксантини, діуретики, сидноніміни, кофеїн).

**Органічними вважаються екстрасистоли** при ІХС, ГІМ, міокардитах, перикардитах, кардіоміопатіях та ін.

Доцільність медикаментозного лікування екстрасистолії:

- якщо кількість екстрасистол менша 100 за добу, то вони медикаментозної терапії не потребують;
- при кількості екстрасистол більше 100, але менше 700, лікування в основному проводять седативними засобами;
- активну аритмічну терапію виконують при кількості екстрасистол до 6 за 1 хв (>700, але менше 8600 за добу);
- інтенсивну аритмічну терапію проводять при кількості екстрасистол більше 6-7 за 1 хв (понад 8600 за добу).

**При лікуванні функціональних екстрасистол** хворим призначають **екстракт валеріани** по 0,03 г 3 рази на добу, **валокордин** (містить фенобарбітал) по 20-30 крапель 2-3 рази на добу, **мебікар** по 300 мг 2 рази на добу, **фенібут** по 250 мг 2 рази на добу, **діазепам** по 0,005 г 2-3 рази на добу, **феназепам** по 0,005 г 2-3 рази на добу. Для зменшення екстрасистолії вагусного генезу – **белоїд** по 1 таблетці 2-3 рази на добу, **краплі беладони** по 10-15 крапель 2-3 рази на добу або **Зеленіна** по 5-7 крапель 2-3 рази на добу.

При неефективності вищевказаної терапії додають β-адреноблокатори (хворим з підвищеним тонусом симпатичної нервової системи): **метопролол** по 0,05 г 3 рази на добу, **анаприлін** по 0,01 г 3 рази на добу (за необхідності дозу можна збільшити), **атенолол** по 0,05 г 2 рази на добу, **карведилол** по 25 мг 1-2 рази на добу. Для зниження ЧСС призначають і препарати калію (**панангін, аспаркам, калію оротат**).

**Лікування органічної суправентрикулярної екстрасистолії.** При високій ЧСС – β-блокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності, перераховані вище. При схильності до брадикардії – препарати з внутрішньою симпатоміметичною активністю (**тразикор** по 0,02-0,04 г 2-3 рази на добу, **ацебуталол** по 200 мг 2-3 рази на добу, **корданум** по 0,05-0,10 г 3 рази на добу).

Вибірковий вплив на надшлуночкові порушення ритму мають антагоністи кальцієвих каналів підгрупи **верапамілу**. Препарат застосовувати у дозі 0,04 г 2-3 рази на добу, доцільно призначати пролонговані форми: **верогексал**.

Ефективним є лікування препаратами хінідину (краще переносяться пролонговані форми). **Кінілентин** призначають у дозі 0,25 г 2-3 рази на добу, при відсутності ефекту її можна збільшити до 4-5 разів з переходом на підтримуючу терапію – 1-2 таблетки на добу.

**Тактика лікування суправентрикулярної екстрасистолії, резистентної до терапії:** монотерапія **верапамілом** або неселективним (селективним) β-блокатором (**анаприлін, бісопролол, атенолол**), або блокатором калієвих каналів (**кордарон, соталол**), або **дигоксином** у середньотерапевтичних дозах.

При неефективності:

- дигоксин+верапаміл+антиоксидант;
- дигоксин+атенолол+антиоксидант;

– дигоксин+кордарон+антиоксидант.

При поєднанні ААП з дигоксином дозу останнього зменшують на 50 %.

За даними В.І. Денисюка, лікування суправентрикулярної екстрасисто- лії на фоні СН має свої особливості:

– лікування СН: інгібітори АПФ, дигоксин, пролонговані нітрати, калієзбері- гаючі діуретики, препарати калію та магнію (панангін, аспаркам, магне- В<sub>6</sub>);

– монотерапія кордароном, селективними β-блокаторами або, обережно, ААП I класу (етмозином, гілуритмалом, етацизином);

– призначають комбіновану терапію:

дигоксин+бісопролол+антиоксидант;

дигоксин+дифенін+антиоксидант;

карведилол+етмозин+антиоксидант;

надолол+етмозин+антиоксидант;

карведилол+етацізин+антиоксидант;

надолол+етацізин+антиоксидант;

карведилол+етмозин+неогілу ритмал+антиоксидант;

кордарон+етмозин (етацізин) або неогілу ритмал+антиоксидант.

За класифікацією NYHA, пацієнтів із СН вище II функціонального кла- су і зниженою фракцією викиду необхідно відносити до групи хворих, потен- цією резистентних до терапії.

**Шлуночкові екстрасистолії.** Електрофізіологічними механізмами ви- никнення є: re-entry, патологічний автоматизм та тригерна активність.

Найбільш широке практичне застосування отримала класифікація Б. Лау- на, за якою шлуночкові екстрасистоли поділяються на класи:

**0** – шлуночкові екстрасистоли відсутні;

**1** – нечаста шлуночкова екстрасистолія (менше 30 за 1 год);

**2** – часта шлуночкова екстрасистолія (більше 30 за 1 год);

**3** – поліморфні шлуночкові екстрасистоли;

**4a** – парні шлуночкові екстрасистоли;

**4б** – короткі шлуночкові тахікардії (3 і більше шлуночкових екстрасис- тол підряд);

**5** – ранні шлуночкові екстрасистоли (R на T).

Шлуночкові екстрасистоли 3-5 класів відносять до аритмій високих гра- дацій та розглядають як такі, що “загрожують” фібриляцією шлуночків. Спо- чатку ця класифікація була рекомендована для шлуночкових екстрасистолій при ГІМ, у даний час поширена і при інших захворюваннях. Ризик раптової смерті від фібриляції шлуночків збільшується зі зростанням класу та особли- во великий при наявності екстрасистол 4-5 класів.

В.І. Денисюк (1999) наводить діагностичні критерії функціональних та органічних шлуночкових екстрасистол та медикаментозні схеми їх лікування.

## **Діагностичні критерії функціональних шлуночкових екстрасистол**

1. Відсутні органічні захворювання серця.
2. Амплітуда комплексу QRS становить 20 мм та більше.
3. Електрична вісь серця займає нормальне положення.
4. Ширина комплексу QRS не перевищує 0,12 с.
5. Сегмент ST та зубець T на ЕКГ екстрасистолічного комплексу спрямовані дискордантно (протилежно) до напрямку комплексів QRS.
6. Зубці T – асиметричні.
7. Сегмент ST не має початкової горизонтальної фази (відразу спрямований вниз або вгору).
8. Алгоритмія або шлуночкові екстрасистоли III-IV градацій відсутні.
9. Атропінова проба призводить до зникання або зменшення числа екстрасистол.
10. Після фізичного навантаження кількість екстрасистол не збільшується.
11. Розміри та порожнини серця не збільшені, а ФВ, за даними ЕхоКГ, не змінена.
12. Позитивний результат спостерігається при застосуванні седативних засобів.

## **Діагностичні критерії органічних шлуночкових екстрасистол**

1. Виявляють органічне захворювання серця.
2. Амплітуда комплексу QRS становить 10 мм і менше.
3. Електрична вісь серця зміщена частіше вліво (рідко вправо).
4. Ширина комплексу QRS становить 0,12 с і більше.
5. Комплекс QRS розщеплений або зазубрений.
6. Зубець T симетричний та може мати конкордантне (односпрямоване) положення з комплексом QRS в екстрасистолічному комплексі.
7. Сегмент ST спочатку розміщений горизонтально, а потім направляєтся вгору або вниз.
8. Визначається алгоритмія або шлуночкові екстрасистоли III-V градацій.
9. Атропінова проба не зменшує числа екстрасистол.
10. Розміри та порожнини серця, за даними ЕхоКГ, збільшені, а ФВ – зменшена.
11. Ефективні антиаритмічні препарати.

Лікування функціональної шлуночкової екстрасистолії принципово не відрізняється від лікування суправентрикулярної функціональної екстрасистолії.

**Для лікування органічної шлуночкової екстрасистолії** використовують:



- етацизин у дозі 50-100 мг через 6-8 год;
- алапенін у дозі 100 мг на добу;
- пропранолол по 150-300 мг 3 рази на добу;
- токаїнід по 400 мг 3-4 рази на добу;
- дизопірамід по 100-200 мг 3-4 рази на добу.

При виникненні екстрасистол високих градацій медикаменти вводять в/в та в/м.

**Лідокаїн** – препарат вибору для лікування таких екстрасистол. В/в повільно вводять 4-6 мл 2 % розчину (80-120 мг). Якщо екстрасистолія не зникає, то в/в краплинно вводять 25 мл 2 % розчину в 250 мл 5 % розчину глюкози (10 крапель за 1 хв).

**Новокаїнамід** – в/в болюсно вводять таким чином: 5 мл 10 % розчину розчиняють у 15 мл ізотонічного розчину натрію хлориду та вводять спочатку за 2 хв 4 мл суміші, роблять перерву 3 хв, повторно вводять 4 мл за 2 хв, знову перерва 3 хв. Загальна доза новокаїнаміду може бути 1 г (10 мл 10 % розчину). Можна вводити в/в краплинно (більш безпечно): 10 мл 10 % розчину розводять у 250 мл фізіологічного розчину натрію хлориду та вводять зі швидкістю 30-40 крапель за 1 хв.

**Етмозин** – вводять в/в 2-4 мл 2,5 % розчину в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

**Етацизин** – в/в вводять 2-4 мл 2,5 % розчину в 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

**Мекситил** – призначають у дозі 150-300 мг всередину кожні 8 год. Підтримуюча доза становить 0,25 г 2-3 рази на добу.

**При шлуночкової екстрасистолії, викликаній дигіталісною інтоксикацією**, призначають в/в краплинно 10-20 мл панангіну або 20 мл 4 % розчину хлориду калію у 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % фізіологічного розчину. **Дифенін** в/в краплинно вводять у дозі 250 мг у 5 мл ізотонічного розчину, за необхідності повторно вводять через 3-5 хв або всередину – 1000 мг на добу (10 таблеток у 4 прийоми). При неефективності – 40-80 мг лідокаїну в 10 мл фізіологічного розчину за 3-5 хв в/в. При відсутності ефекту через 1-2 год – 0,25-0,50 г новокаїнаміду всередину, при потребі через 4-5 год – 20 мг анаприліну всередину.

**Дигіталіс-антидот БМ (Digitalis-Antidot BM)**. Дигіталіс-антидот син швидко покращує стан хворих при важких інтоксикаціях у разі передозування наперстянки. Препарат добре переноситься хворими, швидко купірує порушення ритму (протягом 1-2 год).

**Протипоказання:** алергія до глобуліну вівці.

**Побічні ефекти:** при лікуванні ксеногенними Fab-фрагментами спостерігаються алергічні реакції.

**Схеми призначення.** Якщо доза введеного в організм хворого глікозиду відома, розраховують, виходячи з того, що 80 мг дигіталіс-антидоту БМ інактивує 1 мг дигоксину або його похідних, або дигітоксину.

У тих випадках, коли доза введеного глікозиду не відома, достатньо ввести 6 ампул препарату.

Дигіталіс-антидот БМ вводять в/в краплинно протягом 30 хв. Перед цим проводять внутрішньошкірну та кон'юнктивальну проби з метою запобігання виникненню алергічних реакцій.

**Форма випуску:** коробки по 1 та 6 ампул, що містять 0,08 г ліофілізованої речовини антитоксину наперстянки. Виробник – Boehringer-Mannheim (Австрія).

## СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНІ ПАРОКСИЗМАЛЬНІ ТАХІКАРДІЇ

До суправентрикулярних пароксизмальних тахікардій відносять такі порушення ритму, як:

- синоатріальна тахікардія;
- передсердна тахікардія;
- атріовентрикулярна вузлова тахікардія;
- тахікардії при наявності додаткових провідних шляхів (синдром WPW).

### **Медикаментозне лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “вузькими” комплексами QRS**

“Вузький” комплекс QRS (менший 0,12 с) характерний для суправентрикулярної тахікардії без порушення внутрішньошлуночкової провідності.

Лікування починають з в/в струминного введення 1-2 мл 1 % розчину **натрію аденозинтрифосфату** без розведення протягом 5-10 с. При відсутності ефекту введення можна повторити ще двічі (див. розділ “Інші медикаментозні засоби, які використовують для лікування аритмій”).

**Верапаміл** – застосовують при відсутності ефекту від натрію аденозинтрифосфату. Препарат вводять в/в струминно в дозі 10 мг у 20 мл фізіологічного розчину протягом 1-2 хв. За необхідності – повторне введення 5 мг через 30 хв. Не можна вводити препарат після  $\beta$ -адреноблокаторів або новокаїнаміду (ймовірна асистолія).

Наступним препаратом, який широко використовують для лікування суправентрикулярної тахікардії, є **новокаїнамід**, який вводять в/в струминно в дозі 10 мл 10 % розчину, розведеного у 10 мл фізіологічного розчину. В/в краплинно вводять 10 мл 10 % розчину, розведеного у 250 мл 5 % розчину глюкози, зі швидкістю 20 крапель за 1 хв, потім переходять на в/м введення по 5 мл 10 % розчину кожні 3-4 год (не більше 40 мл на добу).

**Аймалін** – вводять в/в струминно повільно в дозі 2 мл 2,5 % розчину, потім 2-6 мл в/в краплинно в 250 мл 5 % розчину глюкози.

Часто ефективним є введення  $\beta$ -блокаторів. *Пропранолол* призначають у дозі 5-10 мг у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, вводять 1 мг за 1 хв. Сумарна доза не повинна перевищувати 10 мл 0,1 % розчину (10 мг).

**Кордарон** – ефективний у дозі 300 мг в/в струминно, потім в/в краплинно 150-300 мг, у 250 мл 5 % глюкози. Добова доза – до 1200 мг.

**Дизопірамід** – вводять в/в повільно у дозі 15 мл 1 % розчину в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Добова доза – 800 мг.

**Етмозин** використовують у дозі 2-6 мл 2,5 % розчину в/в струминно у 20 мл фізіологічного розчину. Добова доза – 900 мг.

**Пропафенон (ритмонорм)** – для лікування суправентрикулярної тахікардії застосовують в/в повільно протягом 5 хв у дозі 1 мг/кг. Повторити введення можна лише через 90-120 хв.

Серцеві глікозиди ефективні при реципрокній суправентрикулярній тахікардії з АВ-з'єднання. *Дигоксин* у дозі 0,5-1,0 мг, розведений у 20 мл 5 % розчину глюкози, вводять повільно протягом 5 хв. Можна повторювати ін'єкції кожні 2-3 год до відновлення синусового ритму або до сумарної дози 2 мг.

**Строфантин** – призначають у дозі 0,5 мл 0,05 % розчину з 20 мл ізотонічного розчину, вводять протягом 5 хв. При потребі введення можна повторити ще двічі.

## **Попередження нападів пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії**

Профілактику повторних пароксизмів проводять в основному тим препаратом у таблетованій формі, ефективність якого було доведено при парентеральному введенні. Наприклад, якщо напад купіровано шляхом в/в введення *верапамілу*, то хворому призначають до 200- 240 мг на добу; *пропранололу*, то підтримуюча доза – 200-240 мг на добу; *кордарону*, тоді призначають його за схемою: 200 мг на добу 5 днів на тиждень, два дні перерва. Крім того, ефективною є підтримуюча терапія *дизопірамідом* (100 мг 3 рази на добу), *кінілентином* (750-1250 мг на добу), серцевими лікозидами: *дигоксином* (0,00025 г 2 рази на добу), *целанідом* (0,00025 г 2 рази на добу з 1-2-денною перервою на тиждень).

При відсутності ефекту можна використовувати такі комбінації:

- дигоксин+анаприлін;
- дигоксин+тразикор;
- хінідин+верапаміл;
- кінілентин+верапаміл;
- хінідин+дилтіазем.

## Лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “широкими” комплексами QRS

Лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “широкими” комплексами QRS починають з в/в введення натрію аденозинтрифосфату (1-2 мл 1 % розчину). Якщо це реципрокна АВ-тахікардія, то в 95 % випадків вона купірується, при пароксизмальних тахікардіях зменшується лише ЧСС, шлуночкові ж тахікардії не змінюють ні ЧСС, ні ритму. Якщо уточнення виду тахікардії неможливе, то антиаритмічну терапію проводять, як шлуночкової пароксизмальної тахікардії.

## Лікування мерехтіння та тріпотіння передсердь

Мерехтіння передсердь (мерехтлива аритмія) – це аритмія, для якої характерне асинхронне скорочення різних ділянок передсердь (з частотою > 350 за 1 хв), що спричиняє аритмічні скорочення шлуночків.

Тріпотіння передсердь – це форма пароксизмальної тахікардії з частотою скорочення передсердь 250-300 за 1 хв та правильним проведенням імпульсів на шлуночки (2:1; 4:1), що забезпечує більш повільний ритм шлуночків.

При купіруванні пароксизмів мерехтіння та тріпотіння передсердь хворим зі стабільною гемодинамікою та частотою скорочення шлуночків більше 100 за 1 хв вводять:

- 5-10 мл 10 % розчину **новокаїнамід**у в/в струминно повільно за 3-5 хв разом із 0,3 мл 1 % розчину **мезатону**;
- 1-2 мл **дигоксину** + 20 мл **панангін**у в/в струминно протягом 3-5 хв;
- при неефективності – через 1-2 год 5-10 мл **ізоптину** в/в струминно в 10 мл фізіологічного розчину (або без розведення, обережно – ризик артеріальної гіпотензії, АВ- та синоаурикулярних-блокад);
- при неефективності – через 1-2 год 5-10 мг **пропранололу** в 20 мл фізіологічного розчину зі швидкістю введення 1 мг/хв в/в струминно (обережно!); в разі призначення пропранололу після ізоптину препарати використовують у половинних дозах (під моніторним контролем);
- **хінідин** (через 4 год) всередину по 0,2 г кожні 2 год до сумарної дози 1,2-1,4 г.

Ще одна схема: розчин **новокаїнамід**у 10 % – 5-10 мл в/в струминно повільно за 3-5 хв разом із 0,3 мл 1 % **мезатону**.

Потім вводять *один* з нижченаведених препаратів:

- розчин **верапамілу** 0,025 % – 2-4 мл болюсно у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду;
- розчин **дигоксину** 0,025 % – 1 мл кожні 4 год в/в по 1 мл, розвівши у 20 мл фізіологічного розчину на добу – 4 мл (1 мг);
- розчин **кордарону** 5 % – 300 мг в/в краплинно;

- розчин **дизопірамід**у 1 % – 150 мг в/в струминно за 7-10 хв, після цього – 150 мг (3 мл) в/в краплинно у 250 мл 5 % глюкози;
- розчин **ритмонорму (пропафенону)** – 1 мг/кг маси тіла хворого в/в струминно за 5 хв, повторити введення можна через 2 год; добова доза – 900 мг.

При цьому перорально призначають:

- якщо в/в вводили **дизопірамід**, то вводять його всередину по 100 мг 4 рази на добу;
- якщо **кордарон**, то по 200 мг його на добу;
- якщо **верапамілу**, то по 40-80 мг 3 рази на добу.

Всередину після купірування нападу шляхом в/в введення вищеназваних препаратів з метою попередження повторних нападів можна призначати:

*етацізин* по 0,05 г 3 рази на добу або

*метопролол* по 0,05-0,10 г 3 рази на добу, або

*атенолол* по 0,05-0,10 г 2 рази на добу, або

*дигоксин* по 0,00025 г на добу з *верапамілом* по 0,12-0,36 г на добу, або

*дигоксин* по 0,00025 г на добу з *метопрололом* по 0,05-0,10 г на добу, або

*дигоксин* по 0,00025 г на добу з *пропранололом* по 0,03 г на добу, або

*дигоксин* по 0,00025 г на добу з *дилтіаземом* по 0,12-0,36 г на добу.

Препарати призначають під контролем АТ, ЧСС та ЕКГ.

**Купірування аритмії недоцільне у хворих із:** СССВ, частими пароксизмами, які важко знімаються, збільшенням розмірів лівого передсердя, тиреотоксикозом, активними міокардитами, недавно перенесеними тромбоемболіями.

## **Шлуночкові тахікардії**

За тривалістю виділяють такі форми шлуночкових тахікардій:

- *короточасні* – більше трьох шлуночкових екстрасистол поспіль з частотою більше 100 за 1 хв та тривалістю менше 30 с;
- *тривалі* – тривалістю понад 30 с або які вимагають електроімпульсної терапії внаслідок порушення гемодинаміки;
- *постійно зворотні* (безперервно рецидивуючі) короточасні або тривалі шлуночкові тахікардії.

**Електрофізіологічні механізми виникнення:** re-entry, патологічний автоматизм і тригерна активність.

**Критеріями ефективності антиаритмічної терапії є:**

- зменшення кількості екстрасистол на 50 % (не менше) при холтеровському моніторингу;
- зменшення на 50 % (не менше) часу, протягом якого реєструються екстрасистолічні комплекси.

## **Лікування пароксизмальних шлуночкових тахікардій**

При відсутності артеріальної гіпотензії, за грудинного болю або набряку легень хворому призначають в/в болюсно **лідокайн** протягом 1-2 хв у дозі 1 мг/кг маси тіла. Повторно вводять по 0,5 мг/кг кожні 8 хв до купірування нападу або до сумарної дози 3 мг/кг.

Інша схема: **лідокайн** застосовують в/в у дозі 4-6 мл 2 % розчину, розчинивши його в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; після цього в/в краплинно вводять 50 мл 2 % розчину лідокаїну, розчиненого в 500 мл ізотонічного розчину, зі швидкістю 10 крапель за 1 хв; через 10 хв після початку краплинного введення в/в струминно призначають 2 мл 2 % розчину лідокаїну; загальна доза, введена в/в (болюсом), може дорівнювати 3 мг/кг (О.М. Окороков, 1998).

Крім цього, з метою купірування пароксизму шлуночкової тахікардії можна використати:

- розчин **мекситилу** в/в (100-250 мг) протягом 10 хв;
- 10 % **новокаїнамід** (5-10 мл), розведений у 10 мл фізіологічного розчину; за необхідності призначають в/в краплинне введення 10 мл 10 % новокаїнаміду в 250 мл 5 % глюкози та вводять зі швидкістю 20 крапель за 1 хв;
- 5 % розчин **аміодарону** в/в (5-10 мг/кг) протягом 5 хв;
- 1 % розчин **дизопірамід**у в/в (1-2 мг/кг) за 5 хв;
- 2,5 % розчин **етмозину** в/в (2 мг/кг) за 5 хв;
- розчин **пропафенону** в/в (2 мг/кг) протягом 5 хв.

Після купірування пароксизму проводять підтримуючу терапію:

- **новокаїнамідом** в/в краплинно (5 мг/хв) протягом 1 год;
- **мекситилом** в/в краплинно (2,5-3,0 мг/хв) протягом 1 год, потім 250 мг (2 мг/хв) протягом 2 год;
- **аміодароном** в/в краплинно у дозі 300 мг протягом 2 год;
- **дизопірамідом** в/в краплинно (0,3-0,4 мг/кг/год), добова доза – до 800 мг.

## **Лікування кальцієзалежної шлуночкової пароксизмальної тахікардії**

Кальцієзалежні шлуночкові пароксизмальні тахікардії, чутливі до верапамілу (див. класифікацію), добре лікуються шляхом в/в введення 4 мл 0,25 % розчину верапамілу за 5 хв. На ЕКГ при такій тахікардії комплекси QRS мають графіку блокади правої ніжки пучка Гіса з відхиленням електричної осі серця вправо.

## **Лікування пароксизмальних порушень ритму серця при синдромах преєкзитації**

Таким хворим протипоказане введення антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем) та серцевих глікозидів у зв'язку з ймовірністю блокування нормального проведення по атріовентрикулярному з'єднанню, вкороченням рефрактерних періодів додаткових шляхів та проведенням усіх імпульсів на шлуночки із загрозою розвитку їх фібриляції.

Для купірування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “вузькими” комплексами QRS при синдромі WPW використовують ті ж медикаменти і за тими ж схемами, що і для лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “вузькими” комплексами QRS (див. розд. “Медикаментозне лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “вузькими” комплексами QRS”).

З метою купірування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії з “широкими” комплексами QRS при синдромі WPW вводять ті ж медикаменти і за тими ж схемами, що і для лікування суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії.

## **Протирецидивна, підтримуюча терапія при синдромах преєкзитації**

Призначають один із нижченаведених препаратів:

- *атенолол* по 50-100 мг 2 рази на добу;
- *пропафенон* по 150 мг 3 рази на добу;
- *дизопірамід* по 100 мг 4 рази на добу;
- *етмозин* по 0,2 г 3 рази на добу;
- *кордарон* по 200 мг 3 рази на добу 7 днів на тиждень, потім по 200 мг 2 рази на добу 7 днів на тиждень, потім по 100 мг 1 раз на добу 5 днів на тиждень, 2 дні перерва;
- *етацизин* по 0,05 г 3 рази на добу.

При неефективності використовують комбінацію 2, 3 препаратів за схемами, описаними вище (зменшуються разові дози кожного з них).

## **Лікування порушень функції провідності**

При синоаурикулярній та АВ-блокадах зниження ЧСС викликає втрату свідомості (внаслідок ішемії міокарда), що називають синдромом Морганьї-Адамса-Стокса.

Призначаються препарати, які покращують провідність та збільшують ЧСС, наприклад: **розчин атропіну сульфату** 0,1 % в ампулах по 1 мл. Вводять в/в по 1 мл 0,1 % розчину 2-3 рази на добу.

### Форми випуску та виробники атропіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Атропіну сульфат	амп. 0,1 % – 1,0	Московський ендокринний завод (Росія)
Атропіну сульфат	амп. 0,1 % – 1,0	Акрихін (Росія)
Атропіну сульфат	амп. 0,1 % – 1,0	Воронезький ХФЗ (Росія)
Атромед	амп. 0,1 % – 1,0	Pro Med. (Чеська Республіка)

**Алупент** – випускають в ампулах по 1 мл 0,05 % розчину. Вводять в/в струминно по 0,5-1,0 мл 0,05 % розчину в 20 мл фізіологічного розчину протягом 3 хв.

### Лікарські форми та виробники алупенту

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Орципреналіну сульфат INN	–	–
Алупент	тб. 0,02; амп. 0,05 % – 1,0	Zdravle (Югославія)
Алупент	тб. 0,02; амп. 0,05 % – 1,0	Boehringer Ingelheim (Німеччина)

**Ізадрин** – випускають в ампулах по 1 мл 0,5 % розчину. Вводять в/в краплинно по 1 мл 0,5 % розчину, розчиненого в 250 мл 5 % розчину глюкози, зі швидкістю 30 крапель за 1 хв.

### Препарати та виробники ізадрину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Izadrinum INN	–	–
Ізадрин	амп. 0,5 % – 1,0; тб. 0,005	Дарниця (Україна)
Ізадрин	амп. 0,5 % – 1,0	Здоров'я (Росія)

Препарати ізадрину також випускають під назвами *ізопреналін, ізупрел, новодрин, алюдрин*.

**Ефедрину гідрохлорид** – випускають в ампулах по 1 мл 5 % розчину. При синдромі Моргань-Адамса-Стокса вводять по 1 мл під контролем ЧСС до 3 разів на добу в/м. Вищі дози: разова – 0,05 г; добова – 0,15 г.

**Форми випуску:** таблетки по 0,025; 0,002; 0,003; 0,001 г; 5 % розчин в ампулах по 1,0 мл.



## Антиаритмічні препарати

Клас I

### Підклас А. Подовжують потенціал дії

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Хінідину сульфат	тб. 0,1; 0,2; 0,3; капс. 0,2; 0,3	По 0,3-0,4 4 рази на добу Середня терапевтична доза – 1,2-1,8, максимальна – 3,0
Хінідину полі- галактуронат (кардіохін)	тб. 0,275	1-й прийом – 0,1 хінідину сульфату, потім кардіохін по 1-3 тб. через 3-4 год 4 дні (за цей час зазвичай відновлюється синусовий ритм)
Кінілентин	тб. 0,25	По 0,25-0,50 2-3 рази на добу Середня терапевтична доза – 0,75-1,50, максимальна – 2,0
Хінідину глюконат (хінаглют, дюра- табс)	тб. пролонг. дії 0,324; амп. 0,08/мл	Всередино по 0,324-0,648 2-3 рази на добу, підтримуюча доза – 1-2 тб. на добу В/м по по 0,4 кожні 2 год до досягнення ефекту В/в повільно по 0,8 в 50 мл 5 % розчину глюкози
Хінідин- Дурулес	тб. 0,25; 0,3	По 0,25-0,30 2-3 рази на добу
Хініпек	тб. 0,2	По 0,2-0,3 2 рази на добу
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> лікування і профілактика фібриляції та тріпотіння передсердь, передсердна та шлуночкова екстрасистолії, суправентрикулярні ПТ (у т. ч. при синдромі WPW) за відсутності клінічних ознак ХСН.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> розширення комплексу QRS, подовження інтервалу Q-T, негативний зубець T, депресія ST; при передозуванні: АВ-блокада I, II, III ст., синоаурикулярні блокади, блокади ніжок пучка Гіса, тріпотіння передсердь, тріпотіння та фібриляція шлуночків, часта шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, “зупинка” синусового вузла.</p> <p><b>Протипоказання:</b> СН (мала ФВ), синоатріальна та АВ-блокади, блокади ніжок пучка Гіса, подовження інтервалу Q-T, глікозидна інтоксикація, міастенія, вагітність, лактація, гіпокальціємія, псоріаз, гіпертермія, шок, ниркова та печінкова недостатність, тромбоцитопенічна пурпура, еритропенія, лейкопенія, аберантні вислизаючі ритми з АВ-вузла або шлуночків, підвищена чутливість до хінідину, зниження слуху.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> CCCB, АВ-блокади, блокади ніжок пучка Гіса, шлуночкова ПТ, нудота, блювання, зниження слуху, тромбоцитопенія, еритропенія, лейкопенія, гіпотензія, “хінідиновий шок”, ортостатична дія, алергічна висипка на шкірі, кропив'янка, проноси, зниження гостроти зору, диплопія.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> збільшує ефект непрямих антикоагулянтів, знижує – орніду. Антациди, каліє- та магнієвімісні, інгібітори карбоангідраз, натрію бікарбонат підвищують токсичність. Антиаритмічні препарати провокують проаритмічну дію. Циметидин подовжує період напіввиведення. Ранітидин індукує шлуночкову екстрасистолію</p>		

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Новокаїнамід	амп. 10 % – 5,0 мл;	Пароксизм фібриляції передсердь: в/в струминно повільно за 3-5 хв 5-10 мл 10 % розчину разом з 0,3 мл 1 % розчину мезатону або в/в болюсно (кожні 2 хв) по 0,1-0,2 до загальної дози 5,0-10,0 мл 10 % розчину Шлуночкова екстрасистолія: всередину 1,0-1,5
Прокаїнамід	тб. 0,25	
Новокаїнамід SR	тб., капс. 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; амп. 10 % – 5,0 мл	
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> шлуночкові екстрасистолії, пароксизм фібриляції та тріпотіння передсердь.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> подовження інтервалу Q-T, розширення комплексу QRS.</p> <p><b>Противопоказання:</b> алергія до новокаїнамідів, АВ-блокади II-III ст., гостра блокада ніжок пучка Гіса, синоаурикулярна блокада, СН, шок, колапс, гіпотензія, інтоксикація серцевими глікозидами, порушення функції печінки та нирок, бронхіальна астма, системний червоний вовчак, міастенія.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> гіпотонія, асистолія, АВ-блокади, “вовчаковий синдром” (при тривалому прийманні), гемолітична анемія, агранулоцитоз, диспепсичні розлади, безсоння, депресії, алергічні реакції.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> посилює ефект антиаритмічних, холінолітичних, цитостатичних препаратів, міорелаксантів, знижує активність антиміастенічних засобів</p>		
Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Дизопірамід	капс. 0,1; амп. 1 % – 5,0 мл (50 мг)	1. По 0,1 3-4 рази на добу з поступовим збільшенням дози до 0,2 3-4 рази на добу. 2. 1-й прийом – 0,3, потім по 0,1 4 рази на добу. 3. В/в 2 мг/кг (<150 мг протягом 5 хв), всередину 0,2-0,3. Підтримуюча терапія – 0,1-0,2 3-4 рази на добу
Ритмілен	капс. 0,1; 0,15	
Ритмодан		
Норпейс		
Корапейс		
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> шлуночкові екстрасистолії, пароксизмальні надшлуночкові та шлуночкові аритмії, аритмії при синдромі WPW.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> розширення зубця Р, інтервалів Р-Q та Q-T, комплексу QRS.</p> <p><b>Противопоказання:</b> кардіогенний шок, СН, АВ-блокади II-III ст., артеріальна гіпотензія, гіпокаліємія, глаукома, аденома простати, хронічна ниркова недостатність, синдром подовження інтервалу Q-T.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> сухість у роті, тахікардія, гіпотонія, порушення акомодациї, СН, депресія, холестаза, гостра затримка сечі в чоловіків, гіпокаліємія, шлуночкова тахікардія типу “пірует”.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> з холінолітиками посилює сухість у роті, затримку сечовипускання, порушення акомодациї; з кордароном зменшує ЧСС, подовжує інтервал Q-T, може спровокувати виникнення шлуночкової тахікардії</p>		

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Гілуритмал	тб. 0,05;	1. 1-й день – по 0,05 4 рази на добу, з 2-го по – 0,1 3-4 рази на добу. 2. В/в струминно 0,05 в 10 мл 5 % розчину глюкози протягом 2-4 хв. 3. В/в краплинно 0,05 в 200 мл фіз. розчину. 4. В/м по 0,05 кожні 3-4 год. Підтримуюча терапія – всередину по 0,05-0,10 3-4 рази на добу
Аймалін	амп. 2,5 % –	
Тахмалін	2,0 мл	
Пульс-норма	Аймаліну – 0,03 Спартеїну – 0,025 Інтазоліну – 0,05 Фенобіарбіталу – 0,005	
Неогілуритмал	тб. 0,02	По 0,02 3-4 рази на добу
Проаймаліну бітаратрат		
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> пароксизм шлуночкової та надшлуночкової тахікардії, шлуночкової екстрасистоїї, аритмії при синдромі WPW, пароксизм фібриляції та тріпотіння передсердь, порушення ритму при інтоксикації серцевими глікозидами, для неогілуритмалу і проаймаліну бітаратрату + шлуночкові порушення ритму у хворих на ГІМ.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> поширення зубця Р, інтервалів Р-Q та Q-T, комплексу QRST.</p> <p><b>Противпоказання:</b> порушення АВ-, внутрішньошлуночкової провідності, артеріальна гіпотензія, СН, запальні захворювання міокарда, вагітність.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> загальна слабкість, гіпотонія, нудота, блювання, при в/в введенні – відчуття жару.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> в поєднанні з діуретиками зменшується АА ефект (прояв гіпокаліємії), препарати кальцію спричиняють виникнення різних видів блокад</p>		

*Примітка:* АА – антиаритмічний.

## Клас I

## Підклас В. Вкорочують потенціал дії

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Лідокаїн	амп. 2 % – 2,0 мл; амп. 10 % – 2,0 мл	1. В/м по 600 мг кожні 3 год. 2. В/в болюсно 4 мл 2 % розчину за 3-5 хв, в/м по 4-6 мл 10 % розчину кожні 3 год до 3-4 на добу. Через 30 хв та 6-10 год повторно болюсно 0,5 мг/кг. 3. В/в струминно 1 мг/кг, потім кожні 10 хв по 0,5 мг/кг, при потребі – до загальної дози 3 мг/кг. Після введення першої дози в/в краплинно 25 мл 2 % розчину розводять у 200 мл глюкози та вводять зі швидкістю 20 крапель за 1 хв (2 мг/хв)
Тримекаїн	амп. 0,25; 0,5; 1 % – 10,0 мл; амп. 2 % – 1,0; 2,0; 5,0; 10,0 мл; амп. 5 % – 1,0; 2,0 мл	В/в струминно 0,120 (6 мл 2 % розчину), потім в/в краплинно зі швидкістю 2 мг/хв до сумарної дози 1,0 за 4 год В/м по 0,3-0,4 кожні 3-4 год

**Показання; вид аритмії:** шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова пароксизмальна тахікардія, аритмії, спричинені передозуванням серцевих глікозидів.

**Зміни на ЕКГ:** прискорюють реполяризацію, не змінюють ширини комплексу QRS, вкорочують інтервал Q-T, підвищують поріг фібриляції.

**Противопоказання:** CCCB, АВ-блокади II-III ст., суправентрикулярні аритмії.

**Побічні реакції:** запаморочення, порушення зору, свідомості, ступор, зупинка дихання, артеріальна гіпотензія, брадикардія, проаритмічна дія, сонливість, алергічні реакції, гіпертермія.

**Взаємодія з іншими ліками:** β-блокатори посилюють брадикардію та гіпотонію, циметидин підвищує концентрацію в плазмі, барбітурати знижують активність, поєднання з новокаїнамідом викликає збудження, посилює пригнічуючу дію засобів для наркозу, седативних, снодійних

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Токаїнід	тб. 0,4; 0,6;	По 0,2-0,6 3 рази на добу або по 0,4-1,0 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 2,4

**Показання; вид аритмії:** шлуночкові аритмії, резистентні до хінідину, новокаїнаміду, пропранололу, дизопіраміді, або при непереносимості цих препаратів.

**Побічні реакції:** нудота, блювання, світлобоязнь, тремор рук, запаморочення, серцебиття, висипка на шкірі.

**Зміни на ЕКГ, противопоказання, взаємодія з іншими ліками** (див. лідокаїн)

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Мексилетин	капс. 0,05; капс.-депо 0,36; амп. 2,5 % – 10,0 мл	1. Всередину по 0,2-0,3 3 рази на добу. Дозу можна збільшувати на 0,05-0,15 через кожні 3 дні. Підтримуюча доза – 0,2 2 рази на добу. 2. Мекситил-депо по 0,36 2 рази на добу.
Мекситил	капс. 0,05; капс.-депо 0,36; амп. 2,5 % – 10,0 мл; тб. 0,2; 0,25; 0,3	3. В/в 0,15-0,20 протягом 10 хв. Потім в/в краплинно 0,25 за 30 хв, 0,25 – в наступні 2,5 год, 0,5 – протягом наступних 8 год. Підтримуюча доза – 0,25-0,50 за 12 год
Ритал-мекс	капс. 0,2	
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> попередження та лікування шлуночкових екстрасистолій високих градацій, шлуночкової екстрасистолії, пароксизм вузлової тахікардії у хворих із синдромом WPW.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> не змінюють ширини комплексу QRS, вкорочують інтервал Q-T, підвищують поріг фібриляції.</p> <p><b>Противопоказання:</b> підвищена чутливість, АВ-блокади II-III ст., кардіогенний шок, СССВ, гіпотензія, СН, паркінсонізм, ЧСС &lt; 50 за 1 хв, епілепсія, порушення функції печінки, психічні хвороби, вагітність, лактація.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> безсоння, головний біль, тремор, порушення зору, функції печінки, лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, протиаритмічна дія.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> посилює токсичність лідокаїну. АА ефект посилюється в поєднанні з β-блокаторами, кордароном, хінідином. Антациди, наркотичні засоби, аналептики, седативні препарати, холінолітики, гангліоблокатори сповільнюють абсорбцію. Діуретики зменшують виведення</p>		
Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Дифенін	тб. по 0,117 дифеніну+0,0 32 Na гідро- карбонату	1. Спочатку 2 тб., потім по 1 тб. кожні 4-6 год (10 тб. у 1-й день, у наступні дні – 5 тб. на добу). 2. По 0,1 3-4 рази на добу.
Фенітоїн	тб. 0,03; 0,05; 0,1	3. 1-й день – 0,2 5 разів; 2-й день – 0,1 5 разів; 3-й день – 0,1 5 разів; з 4-го дня – 0,1 4 рази.
Дилантин	капс. 0,03; 0,1; амп. 5 % – 5,0	4. По 0,05-0,10 кожні 5 хв в/в до зникнення аритмії. Сумарна доза – не більше 1,0
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> аритмії, викликані глікозидною інтоксикацією, аритмії при гіпокаліємії, тахіаритмії у дітей.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> брадикардія, подовження АВ-провідності.</p> <p><b>Противопоказання:</b> захворювання печінки, нирок, СН, кахексія, вагітність, лактація.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> збудження, гіпертермія, нудота, блювання, тремор, атаксія, ністагм, алергічні реакції, лімфоденопатія, гірсутизм, гіперплазія ясен.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> ізоніазид, левоміцетин, ацетилсаліцилова кислота сповільнюють біотрансформацію, фенобарбітал, карбамазепін прискорюють метаболізм</p>		

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Априндин	тб. 0,1	Всередину по 0,1 1-2 рази на добу. В/в 0,2-0,4 на добу
<p><b>Показання; вид аритмій:</b> важкі, резистентні до терапії шлуночкової аритмії при синдромі WPW, мерехтіння та тріпотіння передсердь при синдромі WPW, аритмії при інтоксикації серцевими глікозидами.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> прискорює реполяризацію.</p> <p><b>Протипоказання:</b> CCCB, АВ-блокади II-III ст.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> тремор, атаксія, запаморочення, агранулоцитоз, холестаз із жовтяницею.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками</b> (див. лідокаїн)</p>		

Клас I

Підклас С. Не впливають на тривалість потенціалу дії

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Етмозин	тб. 0,1; амп. 2,5 % – 2,0 мл	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перорально: 1-й прийом – 0,5, потім по 0,2 3 рази на добу. Максимальна доза – 1,2.</li> <li>2. В/в по 0,10-0,15 (4-5 мл 2,5 % розчину) повільно протягом 4-5 хв, розвівши у 20 мл фіз. розчину.</li> <li>3. В/м 2-4 мл 2,5 % розчину в 1-2 мл 0,5 % розчину новокаїну.</li> <li>4. Всередину по 0,1 6 разів на добу.</li> </ol> <p>Підтримуюча доза – 0,2 на добу</p>
<p><b>Показання; вид аритмій:</b> пароксизмальна шлуночкова тахікардія, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія, рідко – для лікування пароксизму мерехтливої аритмії та тріпотіння передсердь.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> подовжує АВ-провідність та провідність у системі Гіса-Пуркінє, міокарді шлуночків.</p> <p><b>Протипоказання:</b> CCCB, синоатріальна та АВ-блокади II-III ст., ІМ із безсимптомною шлуночковою екстрасистолією, прогресуюча стенокардія, артеріальна гіпотензія, порушення функції печінки та нирок.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> диплопія, запаморочення, затерпання язика і губ, шум у вухах, алергічні реакції (свербіж шкіри), затримка сечовипускання, імпотенція, проаритмічна дія, гіпотензія.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> неприпустимим є одночасне призначення інгібіторів MAO (перерва – 2 тижні)</p>		
Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Етацизин	тб. 0,02; амп. 2,5 % – 2,0 мл	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0,025-0,05 3-4 рази на добу перорально. Максимальна доза – 0,3 на добу.</li> <li>2. В/в 2-4 мл 2,5 % розчину (0,05-0,10) у 20 мл фіз. розчину протягом 10 хв. Загальна доза – 1 мг/кг.</li> <li>3. В/в краплинно 0,05-0,15 у 200 мл фіз. розчину</li> </ol>

**Показання; вид аритмії:** шлуночкові та надшлуночкові екстрасистоли, пароксизм фібриляції-тріпотіння передсердь, синдром ранньої реполяризації шлуночків.

**Зміни на ЕКГ:** розширення зубця Р, інтервал у Р-Q, комплексу QRS.

**Противопоказання:** синоатріальні та АВ-блокади II-III ст., блокади ніжок пучка Гіса, СН, порушення функції печінки та нирок.

**Побічні реакції:** порушення зору, головний біль, проаритмічна дія, зниження скоротливої здатності міокарда та коронарного кровообігу.

**Взаємодія з іншими ліками:** неприпустимим є одночасне призначення інгібіторів MAO (перерва – 2 тижні)

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Алапенін	тб. 0,025; амп. 0,5 % – 2,0 мл (10 мг)	1. Всередину по 0,025 3 рази на добу, при необхідності – по 0,05 3 рази. Максимальна разова доза – 0,15. Максимальна добова доза – 0,3. 2. В/в повільно в дозі 0,0003-0,0004 г/кг, попередньо розчинивши у 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Повторне введення можливе через 6 год. 3. В/м у дозі 0,0004 г/кг

**Показання; вид аритмії:** шлуночкові та надшлуночкові аритмії (екстрасистолії, пароксизмальні тахікардії), в тому числі на фоні ГІМ. Пароксизми надшлуночкової тахікардії при синдромі WPW, пароксизмальна форма фібриляції-тріпотіння передсердь.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалу Р-Q, комплексу QRS, не подовжує інтервал Q-T.

**Противопоказання:** АВ-блокада II-III ст. (без кардіостимулятора), печінкова та ниркова недостатність, обережно в I триместрі вагітності (за життєвими показаннями).

**Побічні реакції:** гіперемія обличчя, тахікардія, порушення зору, запаморочення, алергічні реакції.

**Взаємодія з іншими ліками:** кордарон викликає підвищення концентрації в крові

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Пропафенон	капс. і тб. 0,15; 0,25; 0,3; 0,375; амп. 20 (70 мг) та 10 (35 мг) мл; тб. пролонг. 0,25; 0,5; 0,75; 1,0	1. Всередину по 0,15 3 рази на добу, через 3-4 дні дозу збільшують до 0,225 3 рази, потім до 0,3 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 1,2 у 4 прийоми. 2. В/в по 1-2 мг/кг у 20 мл ізот. розчину натрію хлориду 1-2 рази на добу

**Показання; вид аритмії:** шлуночкові та надшлуночкові аритмії, пароксизм фібриляції-тріпотіння передсердь на фоні синдрому WPW. Застосовують тільки при відсутності органічних уражень серця.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалу Р-Q, комплексу QRS. При передозуванні: шлуночкова тахікардія, шлуночкові екстрасистоли, АВ-блокади.

**Противопоказання:** кардіогенний шок, СН, синусова брадикардія, гіпотензія, порушення провідності (СА- та АВ-блокади, блокади ніжок пучка Гіса), міастенія, синдром бронхіальної обструкції, порушення функції печінки та нирок, вагітність, лактація

**Побічні реакції:** запаморочення, нечіткість зору, екстрапірамідні порушення, судоми, нудота, блювання, анорексія, закрепи, ураження печінки, холестаза, бронхоспазм, брадикардія, зниження АТ, СН, стенокардія, агранулоцитоз, анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, імпотенція.

**Взаємодія з іншими ліками:** місцеві анестетики збільшують імовірність ураження ЦНС. Підвищує концентрацію дигоксину. Потенціює ефект варфарину. Циметидин та хінідин підвищують рівень у крові, рифампіцин – знижує

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Флекаїнід	тб. 0,05; 0,1; 0,15	1. Початкова доза – по 0,1 2 рази на добу. При необхідності її збільшують кожні 4 дні на 0,05 2 рази на добу. Максимальна доза – 0,4 на добу. 2. По 0,10-0,15 2 рази на добу
Енкаїнід	капс. 0,025; 0,05	По 0,025 2 рази на добу, поступово збільшуючи до 0,05 3 рази. Максимальна доза – 0,2 на добу

**Показання; вид аритмії:** пароксизмальна шлуночкова тахікардія, шлуночкові аритмії високих градацій. Флекаїнід застосовують при відсутності органічних уражень серця.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалів P-Q, Q-T, комплексу QRS.

**Противопоказання:** СН, СССВ, АВ-блокади, ГІМ, блокади ніжок пучка Гіса, стенокардія напруги.

**Побічні реакції:** зниження скоротливої функції міокарда, АВ-блокади, нудота, блювання, нечіткість зору, синоаурикулярні блокади, брадикардія, “зупинка” синусового вузла.  
Для інкаїніду – запаморочення, затерпання губ, язика, діарея, диплопія.

**Взаємодія з іншими ліками:** кордарон підвищує концентрацію, не впливає на антикоагулянтний ефект варфарину, циметидин збільшує концентрацію енкаїніду в крові

Клас II  
Блокатори β-адренорецепторів

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Пропранолол	тб. 0,01; 0,04; амп. 0,1 % – 1,0 мл	1. Всередину 0,02, через 1-2 год – 0,02-0,04. Максимальна разова доза – 0,04-0,16. Максимальна добова доза – 0,16-0,64. 2. Всередину 0,12-0,16 однократно. 3. В/в – 1,0 мл 0,1 % розчину розвести в 10 мл 0,9 % NaCl, вводити протягом 5-7 хв. Максимальна доза в/в – 0,15 мг/кг
Метопролол	тб. 0,05; 0,1	По 0,05 2 рази на добу, при необхідності – по 0,2 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 0,4 (400 мг)
Атенолол	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Всередину 0,05-0,15-0,2 1 раз на добу
Бісопролол	тб. 0,005	Всередину 0,025-0,005-0,01 1 раз на добу
Ацебуталол	тб. 0,2; 0,4; амп. 0,5 % – 5,0 мл (25 мг)	По 0,2 кожні 12 год, або по 0,6 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 1,2



Бісопролол	тб. 0,005	Всередину 0,025-0,005-0,01 1 раз на добу
Ацебуталол	тб. 0,2; 0,4; амп. 0,5 % – 5,0 мл (25 мг)	По 0,2 кожні 12 год або по 0,6 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 1,2
Надолол	тб. 0,04; 0,08	По 0,02 1-2 рази на добу; при відсутності антиаритмічного ефекту – по 0,04-0,06 2 рази на добу. Максимальна добова доза – 0,2
Тразикор	тб. 0,02; 0,08	Всередину по 0,02-0,04 3 рази на добу; при потребі – 0,12-0,24 на добу
Талінолол	др. 0,05	По 0,05 3 рази на добу, при збереженні аритмії – по 0,1-0,2 3 рази на добу
Карведилол	тб. 0,05	Всередину по 0,05-0,10 1-2 рази на добу
Есмолол	амп. 25 % – 10,0 мл; амп. 10 мг/мл	В/в зі швидкістю 50 мкг/кг/хв. Швидкість введення можна збільшувати на 50 мкг/кг/хв кожні 30-40 хв.
<p><b>Показання; вид аритмії:</b> суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистоли, мерехтлива аритмія та тріпотіння передсердь, пароксизмальні суправентрикулярні та шлуночкові порушення ритму, аритмії при передозуванні серцевих глікозидів (у разі відсутності блокад I-II-III ст.), синусова тахікардія, аритмії у хворих з пролапсом мітрального клапана та гіпертрофічною кардіоміопатією, аритмії після ІМ.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> зменшує ЧСС, подовжує інтервал P-Q, тривалість комплексу QRS не змінює, інтервал Q-T зменшує.</p> <p><b>Протипоказання:</b> абсолютні: АВ-блокади II-III ст., CCCB, синусова брадикардія (ЧСС &lt; 50/хв), СН III-IV ФК, кардіогенний шок, бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, підвищена чутливість до β-адреноблокаторів, систолічний &lt; 100 мм рт. ст., лікування верапамілом; відносні: набряк легень, бронхоспазм, гіпотензія, посилення ознак CCCB, АВ-блокада I ст.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> вовчаково-подібні симптоми: міалгія, артралгія, артрити (див. антиангінальні препарати), синдром “відміни”.</p> <p>Надолол значно знижує АТ, має виражені негативні хроно- та інотропну дії. Значно менше викликає побічних ефектів з боку ЦНС.</p> <p>Талінолол при вагітності виявляє ембріотоксичну дію.</p> <p>Карведилол проявляє меншу негативну дію на ліпідний спектр крові.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> зменшує кліренс хінідину, підвищує концентрацію в крові лідокаїну, не впливає на рівень алапеніну, підвищує рівень дигоксину і крові. Барбітурати сприяють швидкому виведенню.</p> <p>Бісопролол посилює ефект гіпотензивних, зменшують його активність ксантини та симпатоміметики.</p> <p>Тразикор посилює брадикардію в поєднанні з клофеліном, допегідом.</p> <p>Талінолол підвищує ефект протидіабетичних, психотропних засобів і етанолу</p>		

Клас III  
Блокатори калієвих каналів

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Аміодарон	тб. 0,2; амп. 5 % – 3,0 мл	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В/в повільно (3-5 хв) у дозі 5 мг/кг. Потім в/в краплинно 0,6-1,2 на добу. Після в/в введення за схемою: 7 днів – по 1 тб. 3 рази, 7 днів – по 1 тб. 2 рази, 5 днів – по 1 тб. 1 раз на добу, 2 дні перерва.</li> <li>2. 2 тб. 3 рази на добу 7 днів. Підтримуюча доза 0,2 1 рази на добу 5 днів на тиждень.</li> <li>3. 2,6-4,4 (13-24 тб.) у 1-й день, у наступні – підтримуюча доза.</li> <li>4. 30 мг/кг (від 0,12 до 0,30) у 1-й, у наступні – підтримуюча доза</li> </ol>
<p><b>Показання; вид аритмій:</b> пароксизм фібриляції та тріпотіння передсердь, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолії, профілактика пароксизму фібриляції та тріпотіння передсердь, пароксизм суправентрикулярної та шлуночкової тахікардії, пароксизм аритмій при синдромі WPW, зниження ЧСС при тахісистоличній формі мерехтливої аритмії, аритмії при перенесеному ІМ, прискорений надшлуночковий ритм.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> подовження інтервалу Q-T, розширення та сплюснення зубця Т.</p> <p><b>Протипоказання:</b> підвищена чутливість до йоду, синусова брадикардія, СССВ, синоатріальна та АВ-блокади, гіпо- та гіпертиреоз, кератопатія, бронхіальна астма, вагітність.</p> <p><b>Побічні реакції:</b> легеневий фіброз, плеврити, пульмоніти, пневмонії, неврит зорового нерва, тезауризмоз (накопичення йоду в рогівці), нейро- та міопатії, екстрапірамідний тремор, атаксія, черепно-мозкова гіпертензія, нудота, блювання, підвищення активності трансаміназ, закрепи, анемія, проаритмічні ефекти, алергічні реакції.</p> <p><b>Взаємодія з іншими ліками:</b> не сумісний з бепридином, хініном, соталолом, еритроміцином, пентаміном. Посилює ефекти непрямих антикоагулянтів та препаратів наперстянки. Збільшує концентрацію анаприліну, флекаїніду, ритмілену та новокаїнамиду. Підвищує концентрацію алапеніну в крові</p>		
Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Орнід	5 % – 1,0 мл	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В/в по 4-5 мг/кг повільно (протягом 10-15 хв), при необхідності повторно, але не більше 30 мг/кг. У наступні дні – по 5 мг/кг кожні 8 год у різні місяці.</li> <li>2. Для профілактики аритмій: в/м по 0,5-1,0 5 % розчину 2-3 рази на добу</li> </ol>
<p><b>Показання; вид аритмій:</b> шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, рефрактерна до лідокаїну, мекситилу, новокаїнамиду, β-блокаторів, аритмії при ІМ та хірургічних операціях на серці.</p> <p><b>Зміни на ЕКГ:</b> подовження інтервалу QT</p>		

**Противопоказання:** гостре порушення мозкового кровообігу, гіпотензія, феохромоцитома, інтоксикація серцевими глікозидами.

**Побічні реакції:** артеріальна гіпотензія, синусова брадикардія, нудота, блювання, пронос.

**Взаємодія з іншими ліками** (див. аміодарон)

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Соталол	тб. 0,04; 0,08; 0,16; 0,2; 0,24; амп. 1% – 4,0 мл	1. По 0,08 2 рази на добу, при необхідності – 0,16-0,32 на добу. 2. 5,59 мг/кг на добу

**Показання; вид аритмії:** пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, мерехтлива аритмія, вузлова пароксизмальна тахікардія при синдромі WPW, тривала профілактика мерехтіння передсердь, пароксизм шлуночкової тахікардії та профілактика раптової коронарної смерті.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалів Р-Q, Q-T, зменшення ЧСС.

**Противопоказання:** подовження інтервалу Q-T, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпертрофія лівого шлуночка, аритмії у хворих з перенесеним ІМ з низькою ФВ, СССВ, синоатріальна та АВ-блокади, синусова брадикардія, вагітність, бронхіальна астма.

**Побічні реакції:** слабкість, бронхоспазм, депресія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, синоатріальні та АВ-блокади, “пірует”-тахікардія та ФШ.

**Взаємодія з іншими ліками:** тіазидові діуретики провокують проаритмічну дію. Не сумісний з кордароном. Не можна одночасно призначати з ААП I A підкласу та трициклічними антидепресантами, з препаратами, що подовжують інтервал Р-Q

#### Клас IV

#### Антагоністи кальцієвих каналів

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Верапаміл	тб. 0,04; 0,08; тб. пролонг. дії 0,12; 0,24; амп. 0,25% – 2 мл (5 мг)	1. В/в з розрахунку 0,15 мг/кг (10 мг) протягом 10 хв (1 мг/хв). 2. Всередину по 0,04-0,08 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 0,24-0,48
Дилтіазем	тб. 0,06; ретард – 0,09; 0,18; порошок ліофілізований для ін'єкцій у фл. 0,025	1. В/в болюсно протягом 2 хв у дозі 0,10-0,35 мг/кг. При необхідності можливе повторне введення через 15 хв у дозі 0,35 мг/кг, потім в/в краплинно 24 год зі швидкістю 5-15 мг/год. 2. Всередину: 0,27-0,36 на добу

**Показання; вид аритмії:** пароксизмальна вузлова тахікардія, синусова тахікардія, зниження ЧСС при мерехтливій аритмії та тріпотінні передсердь, ідіопатичні шлуночкові тахікардії, якщо комплекс QRS має форму блокади правої ніжки пучка Гіса з відхиленням електричної осі серця вліво, шлуночкові тахікардії, що виникають під час фізичного навантаження.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалу Р-Q, зменшення ЧСС; верапаміл не змінює QRS та Q-T.

**Противопоказання:** кардіогенний шок, лікування β-блокаторами, СН, пароксизмальні аритмії при синдромі WPW, CCCB, АВ-блокади II-III ст., аритмії при інтоксикації серцевими глікозидами.

**Побічні реакції:** гіпотензія при в/в введенні хворим з кардіомегалією, головний біль, алергічні реакції, закрепи.

**Взаємодія з іншими ліками:** не можна призначати з β-блокаторами, препаратами, що подовжують інтервал P-Q

Препарат	Форма випуску (г)	Схема призначення (г)
Аденозин	амп. по 2,0 мл (6 мг)	В/в швидко за 5 с 2 мл (6 мг). Через 1-2 хв можна ввести повторно 4 мл (12 мг). Через 1-2 хв введення можна повторити ще 1 раз
Натрію аденозин-трифосфат	амп. 1 % – 1,0 мл	В/в швидко за 1-5 с 1-2 мл (10-20 мг)

**Показання; вид аритмії:** пароксизмальні реципрокні АВ-тахікардії, ортодромні суправентрикулярні тахікардії на фоні синдрому WPW, діагностичні електрофізіологічні дослідження.

**Зміни на ЕКГ:** подовження інтервалу P-Q, зменшення ЧСС.

**Противопоказання:** CCCB, АВ-блокади II-III ст., підвищена чутливість.

**Побічні реакції:** запаморочення, фобія, нечіткість зору, біль у серці, брадикардія, проаритмічні ефекти, розвиток шлуночкової тахікардії, АВ-блокади, гіперемія обличчя, бронхоспазм, металічний присмак у роті, біль у шиї, спині.

**Взаємодія з іншими ліками:** курантил посилює дію, ксантини (кофеїн, теофілін) – послаблюють

## 5. ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Серцева недостатність (СН) – це клінічний синдром, який виникає внаслідок ураження міокарда та супроводжується зниженням його скоротливої здатності, що клінічно проявляється зменшенням толерантності хворого до фізичного навантаження, задишкою, затримкою рідини, порушенням центральної і периферичної гемодинаміки.

### Класифікація серцевої недостатності

За етіологічним фактором:

**коронарогенна**



ІХС

**некоронарогенна**



вади серця  
ендокардити  
міокардити  
перикардити  
кардіоміопатії  
артеріальна гіпертензія  
новоутворення

За перебігом:

**гостра**

- набряк легень (лівошлуночкова)
- кардіогенний шок (лівошлуночкова)
- гостре легеневе серце (правошлуночкова)

**хронічна**

- лівошлуночкова
- правошлуночкова
- бівентрикулярна (тотальна)

За ступенем вираження:

- безсимптомна
- симптоматична
- рефрактерна

За порушенням функції лівого шлуночка:

- із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВ – 40 % і менше)
- зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ > 40 %)

- з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка
- змішана (систоло-діастолічна).

### **Клінічні стадії серцевої недостатності**

(за Н.Д. Стражеском і В.Х. Василенком)

- СН I ст.** – симптоми СН виникають при значному фізичному навантаженні, яке раніше їх не викликало.
- СН II А ст.** – виникнення ознак СН при звичайному фізичному навантаженні.
- СН II Б ст.** – ознаки СН проявляються при незначному фізичному навантаженні й у спокої.
- СН III ст.** – порушення гемодинаміки в спокої різко виражені, незворотні дистрофічні зміни всіх органів і тканин.

### **Функціональні класи хворих із серцевою недостатністю за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця**

- I ФК** – хворі із захворюваннями серця, в яких звичайне фізичне навантаження не викликає задишки, втомлюваності або серцебиття.
- II ФК** – хворі із захворюванням серця, в яких звичайні фізичні навантаження викликають задишку, втомлюваність та серцебиття.
- III ФК** – хворі із захворюванням серця, в яких навіть незначні фізичні навантаження викликають задишку, втомлюваність та серцебиття.
- IV ФК** – хворі із захворюванням серця, в яких задишка, втомлюваність та серцебиття виникають у спокої та при найменшому фізичному навантаженні.

### **Об'єктивні (інструментальні) критерії функціональних класів хворих з хронічною серцевою недостатністю**

Функціональний клас хворих	Максимальне споживання кисню за даними спірометрії (мл/кг/хв)	Порогова потужність фізичного навантаження за даними велоергометрії (Вт)
I ФК	Чоловіки – 21-30 Жінки – 19-26	Чоловіки – 101-150 Жінки – 86-125
II ФК	Чоловіки – 15-20 Жінки – 15-18	Чоловіки – 51-100 Жінки – 51-85
III ФК	9-14	15-50
IV ФК	<9	Велоергометрія протипоказана

## **Механізми розвитку серцевої недостатності**

За даними Л.Г. Воронкова, основними механізмами прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) є “ремоделювання серця” та “нейроциркуляторна активація”.

**“Ремоделювання серця”** – це зміна форми лівого шлуночка: гіпертрофія його стінок, розширення його порожнини та зміна конфігурації серця до більш сферичної форми.

**“Нейроциркуляторна активація”** – це симптомокомплекс, обумовлений гуморальною активацією ренін-ангіотензинової (РАС), симпато-адреналової (САС), ендотелінової, кінінової та простагландинової систем, який має велике значення у виникненні та прогресуванні СН.

**Симпато-адреналова система.** У хворих із СН відмічено значне зростання активності САС та зниження тону парасимпатичної активності. Виявлено, що в міокарді існує рецепторнезалежний шлях регулювання активності аденілатциклази, що реалізується за рахунок взаємодії гуанозиндифосфату (ГДФ) та мембраноасоційованої нуклеозиддифосфокінази (НДФК). У міокарді хворих із СН активація НДФК спричиняє, на відміну від здорових, інгібування аденілатциклазної активності, що викликає зниження рівня цАМФ та прогресування СН.

**Ренін-ангіотензинова система.** Відомо, що вже на ранніх стадіях СН у крові хворих помітно зростає вміст реніну та ангіотензину II. Фізіологічно ангіотензин II проявляє стимулюючий вплив на САС, сприяючи підвищенню рівня норадреналіну. С.Р. Benedict та співавтори (1994) встановили, що ступінь нейрогуморальної активації залежить від важкості дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та асоціюється з її прогнозом.

**Вазопресин.** Існують дані про зростання секреції вазопресину у хворих з дисфункцією ЛШ, що, ймовірно, відіграє певну роль у механізмах виникнення СН.

**Ендотелін-1.** С.М. Wei та співавтори (1994) виявили підвищення концентрації ендотеліну-1 у хворих з дисфункцією ЛШ та висловили припущення, що ендотелін-1 проявляє вазоконстрикторний ефект шляхом збільшення потоку кальцію в гладеньком'язові клітини судин.

**Еритропоетин.** Рівень еритропоетину при СН значно підвищений, що, ймовірно, спричинено потребою в зростанні кисневої ємності крові. Разом з тим, це явище може мати певне значення у формуванні синдрому гіперкоагуляції.

**Натрійуретичні пептиди.** При ХСН у відповідь на підвищення тиску в передсердях та шлуночках серця, а також на зростання концентрації вазопресину та ангіотензину II, кардіоміоцитами виробляються так звані “передсердний” та “мозковий” натрійуретичні пептиди. Вони пригнічують секрецію реніну, альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину та норадреналіну, мають натрійта діуретичну дію, вазорелаксацийний та антипроліферативний ефекти.

Виділяють три типи недостатності лівого шлуночка: **систоличну** (ФВ дорівнює або менша 40 %), **діастолічну** (обумовлену порушенням наповнення ЛШ в діастолу при нормальній ФВ) та **змішану**. Серцева недостатність за систолічним типом спричинена різким зниженням скоротливої здатності міокарда, тоді як за діастолічним – зниженням еластичних властивостей кардіоміоцитів, наростанням їх ригідності та, як наслідок, погіршенням діастолічного наповнення лівого шлуночка.

### **Клінічні, фізичні та інструментальні критерії діагностики систолічної серцевої недостатності (Г. Дзяк та співавт., 2001)**

Клінічні ознаки	Фізичні зміни	Дані інструментальних обстежень
<p><i>I. У спокої і/або при навантаженні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– серцебиття</li> <li>– аритмія</li> <li>– слабкість</li> <li>– важкість у правому підребер'ї</li> <li>– набряки на нижніх кінцівках</li> <li>– асцит, анасарка</li> <li>– зупинка дихання під час сну, що супроводжується пробудженням</li> <li>– дихання Чейна-Стокса</li> </ul> <p><i>II. Ефективність терапії, спрямованої на лікування СН</i></p>	<p><i>Дані огляду:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– набухання шийних вен</li> <li>– зміщення верхівкового поштовху вліво</li> <li>– тахіпное</li> <li>– ортопное</li> <li>– набряки</li> <li>– анасарка</li> </ul> <p><i>перкусії:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– кардіомегалія</li> <li>– гепатомегалія</li> <li>– асцит</li> </ul> <p><i>аускультції серця:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– шум мітральної або мітрально-трикуспідальної недостатності</li> <li>– ритм галопу</li> <li>– аритмії: тахікардія, мерехтлива аритмія, екстрасистолія</li> </ul> <p><i>аускультції легень:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– хрипи в нижніх відділах</li> </ul>	<p><i>ЕКГ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– порушення ритму і провідності</li> <li>– низький (&lt;0,8 mV) вольтаж QRS у відведеннях від кінцівок</li> <li>– відсутність зростання R у V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub></li> <li>– гіпертрофія з перенапруженням міокарда</li> </ul> <p><i>Рентгенографія:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– кардіомегалія</li> <li>– застійні явища в легенях</li> </ul> <p><i>ЕхоКГ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– дилатація порожнин серця</li> <li>– ФВ &lt; 40 %</li> <li>– гіпокінез стінок</li> </ul> <p><i>Допплер-ЕхоКГ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– регургітація на мітральний та трикуспідальний клапани</li> </ul> <p><i>Катетеризація:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– зростання кінцевого діастолічного тиску в порожнинах серця</li> </ul>



## Критерії розмежування систолічної та діастолічної дисфункцій лівого шлуночка (Л.Г. Воронков, 2001)

Клініко-інструментальні дані	Систолічна дисфункція ЛШ	Діастолічна дисфункція ЛШ	Ехокардіографія	Систолічна дисфункція ЛШ	Діастолічна дисфункція ЛШ
Причини	1. Первинне ураження міокарда при поширеному ІМ, ДКМП, дифузному міокардиті. 2. Декомпенсовані клапанні регургітації. 3. Кінцева стадія гіпертензивного серця	1. Гіпертрофія та порушення розслаблення ЛШ при артеріальній гіпертензії, ГКМП, аортальному стенозі. 2. Рестриктивні кардіоміопатії	ФВ ЛШ	<40-45 %	>45-50 % (при ГКМП – підвищена)
			Дилатація ЛШ	Значна	Незначна або відсутня
			Співвідношення ЛП/КДР	<0,65	>0,75
			Дилатація ЛП	Характерна	Характерна
Перкусія	Кардіомегалія	Розширення серцевої тупості вліво помірно або відсутнє	Товщина стінок ЛШ у діастолу	Нормальна або стоншена	Потовщення (крім рестриктивних уражень)
Аускультация	Тони послаблені, нерідко ІІІ протодіастолічний тон	Тони звичайної звучності, іноді ІІІ пресистолічний тон	Тип наповнення ЛШ за даними визначення трансмітрального кровотоку (Е/А)	Рестриктивний	Гіпертрофічний або псевдонормальний
Рентгенографія	Кардіоторакальний індекс > 50 %	Кардіоторакальний індекс < 50 %			

Знання принципової відмінності між систолічною та діастолічною серцевою недостатністю необхідне для правильного лікування таких хворих. За даними досліджень Є.П. Свіщенко (2001 р.), при лікуванні хворих із **систоличною серцевою недостатністю** потрібно:

- зменшити надходження крові до серця в діастолу (діуретики, інгібітори АПФ);
- призначити препарати з позитивним інотропним ефектом (серцеві глікозиди).

Лікування ж пацієнтів з **діастолічним типом серцевої недостатності** передбачає підтримання адекватного наповнення лівого шлуночка в діастолу та недопущення значного зменшення венозного повернення (відмова від нітратів та вазодилаторів). Особливістю є небезпека призначення серцевих глікозидів через їх властивість погіршувати діастолічне розслаблення міокарда, збільшуючи концентрацію внутрішньоклітинного кальцію.

## Основні групи препаратів при лікуванні різних видів серцевої недостатності (Є.П. Свіщенко, 2001)

Серцева недостатність за діастолічним типом	Серцева недостатність за систолічним типом
1) β-блокатори; 2) антагоністи кальцію недигідропіридинові (верапаміл); 3) блокатори β-адренорецепторів у комбінації з дигідропіридиновими антагоністами кальцію; 4) інгібітори АПФ; 5) діуретики (обережно)	1) діуретики; 2) інгібітори АПФ; 3) блокатори β-адренорецепторів (обережно); 4) дигоксин; 5) нітрати+гідралазин
Небажані:	Протипоказані:
– дигоксин – нітрати – гідралазин	Антагоністи кальцію (крім амлодипіну і фелодипіну)

Рекомендації щодо лікування хворих із серцевою недостатністю підготовлені Робочою групою із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів у складі: чл.-кор. АМН України, проф. К.М. Амосової, проф. Л.Г. Воронкова, акад. АМН України Г.В. Дзяка, проф. В.І. Денисюка, проф. А.І. Дядика, проф. О.І. Жарінова, проф. В.М. Коваленка, акад. АМН України та НАН України Л.Т. Малої, проф. С.Н. Поливоди, проф. Г.В. Яновського.

### Медикаментозна терапія хворих із хронічною серцевою недостатністю з систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Серед медикаментів, які призначають для лікування СН, на першому місці стоять діуретики. Це пояснюється тим, що:

- СН супроводжується периферичними набряками, які зменшуються під впливом сечогінної терапії;
- діуретики проявляють свою позитивну дію при лікуванні СН швидше, ніж інші препарати;
- зменшують легеневий застій;
- зменшення ознак СН під впливом діуретиків дозволяє розпочати лікування інгібіторами АПФ (які на фоні затримки рідини знижують свою ефективність) та титрування β-адреноблокаторами.

Діуретики – це препарати, пряма дія яких на нирки спричиняє пригнічення реабсорбції натрію і води, а отже, збільшує об'єм виділеної рідини та зменшує об'єм циркулюючої крові.

Детальніше зупинимось на діуретичних засобах, які використовуються у кардіологічній практиці взагалі та в лікуванні СН зокрема.

**Петльові діуретики.** Препарати діють на рівні товстого сегмента висхідної частини петлі Генле (фуросемід, етакринова кислота, торасемід, буметанід). Сильний сечогінний вплив проявляється завдяки зменшенню активної реабсорбції  $\text{Cl}^-$  (хлору) в товстій висхідній частині петлі Генле, це обумовлює зниження зворотного всмоктування  $\text{Na}^+$ . Можливо, другим місцем дії цих препаратів є низхідна частина петлі Генле.

**Сечогінні засоби, які проявляють активність у початковому відділі дистального звивистого каналця та дистальній частині петлі Генле.** До них належать тiazидові препарати (гідрохлортiazид, хлортiazид та ін.). Механізм дії медикаментів цієї групи пов'язаний зі зменшенням проникності каналців для  $\text{Na}^+$ , внаслідок чого знижується реабсорбція цього іона. Одночасно зростає і секреція  $\text{K}^+$ .

**Діуретики, які діють на кінцевому відрізку дистального відділу каналців та на рівні збиральних трубок.** У збиральних трубках проходить активна реабсорбція  $\text{Na}^+$  під впливом альдостерону, який обмінюється на  $\text{K}^+$  та  $\text{H}^+$ , що секретуються в їх просвіт. При цьому кількість обмінного  $\text{K}^+$  залежить від вмісту  $\text{Na}^+$  у каналцевій рідині: чим вищий його рівень, тим вищий рівень секреції  $\text{K}^+$ . Властивість інгібувати дію альдостерону та, таким чином, зменшувати реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і втрату  $\text{K}^+$  мають спіронолактон, амілорид і триамтерен.

При ХСН перевагу віддають петльовим діуретикам – фуросеміду, етакриновій кислоті та торасеміду.

**Фуросемід** – сильний сульфаніламідний діуретик короткої дії.

**Механізм дії.** Діуретичний ефект препарату пов'язаний з пригніченням реабсорбції іонів натрію та хлору на всьому протязі петлі Генле, особливо в її висхідній частині. Підвищує екскрецію натрію на 20 %.

**Фармакокінетика.** Дія препарату після прийняття всередину починається через 0,5-1 год, при в/в введенні – через 5 хв. Максимум ефекту при пероральному прийманні спостерігається через 1-2 год та триває 4-8 год, після в/в введення – через 30 хв і продовжується 2-3 год.

**Показання до призначення:** СН із застійними явищами в малому та великому колах кровообігу, гіпертонічна хвороба (тб.) та гіпертонічні кризи (амп.), портальна гіпертензія, набряк легень та мозку, форсований діурез при отруєннях, ниркова недостатність (нефротичний синдром), гіпернатріє-, гіперкаліє- та гіпермагніємія.

**Протипоказання:** підвищена чутливість (у тому числі і до сульфаніламідів), гіпокаліємія, печінкова кома, олігурія (протягом 24 год), анурія, подагра, гіперурикемія, цукровий діабет, ГКМП з обтурацією вихідного тракту лівого шлуночка, гіпотонія, системний червоний вовчак, метаболічний алкалоз, панкреатит.

**Побічні ефекти:** гіпотонія, тромбоемболія, тромбофлебіт, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперурикемія, подагра, порушення толерантності до глюкози,

підвищення рівня холестерину ЛПНЩ, гіпохлоремічний алкалоз, гіперкальціурія, порушення функції печінки, панкреатит, діарея, закрепи, втрата слуху, анорексія, запаморочення, парестезії, тромбоцитопенія, апластична анемія, лейкопенія, інтерстиціальний нефрит, гематурія, кропив'янка, свербіж шкіри, імпотенція.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Аміноглікозиди та етакринова кислота підвищують ототоксичність. При поєднаному призначенні із саліцилатами – ризик виникнення саліцилізму, із серцевими глікозидами – гіпокаліємії та аритмії. Під впливом фуросеміду підвищується ефект інгібіторів АПФ, антигіпертензивних засобів, послаблюється – протидіабетичних засобів, норадреналіну. Індометацин знижує ефективність. Не рекомендується поєднувати з нефротоксичними ліками (цефалоспоринами, гентаміцином та ін.).

**Схеми призначення.** Лікування розпочинають з малих доз – 20-40 мг на добу, поступово збільшують їх до 480-500 мг на добу (по 240 мг 2 рази). За необхідності проводять в/в введення 4-6 мл 1 % розчину та комбінують із прийманням таблетованих форм.

**Форми випуску:** таблетки по 0,04 г; 1 % розчин в ампулах по 2 мл.

Також препарати фуросеміду випускають під назвами: **дифурекс** (виробник – Menon Pharma, Індія), **діуфур** (CTS Chemical Industries, Ізраїль), **елсимід** (Eupharma), **кінекс** (Unique, Індія), **урид** (Panacea Biotec, Індія), **урикс** (Torrent Exports, Індія), **флорикс** (Rusan Pharma, Індія).

**Етакринова кислота** – проявляє сильний діуретичний ефект.

**Механізм дії.** Діє на всьому протязі висхідного відділу петлі нефрону: пригнічує реабсорбцію води та натрію в проксимальному каналці.

**Фармакокінетика.** Ефект препарату починається через 30 хв після прийняття всередину та через 15 хв після в/в введення. Максимальний ефект розвивається через 2 год та 45 хв відповідно, тривалість дії – 6-8 год після перорального застосування і 3 год – після в/в введення.

**Показання до призначення:** СН з вираженим набряковим синдромом, портальний цироз печінки, гіпертонічна хвороба, набряк легень та головного мозку, нефротичний синдром, у разі неефективності інших діуретичних засобів.

**Противоказання:** підвищена чутливість, анурія, порушення водно-електролітного та кислотно-лужного балансу, печінкова кома, важкі форми цукрового діабету та подагри, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти:** анорексія, нудота, блювання, біль у животі, діарея, гострий панкреатит, гіпотензія, тахікардія, аритмії, ототоксичні реакції (зниження слуху), головний біль, м'язова слабкість, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Калієзберігаючі діуретики посилюють ефект і зменшують гіпокаліємію та алкалоз. У поєднанні з гіпотензивними – посилює гіпотензію. При комбінації з непрямими антикоагулянта-

### Форми випуску та виробники фуросеміду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Furosemidum INN	—	—
Апо-фуросемід	тб. 0,02; 0,04; 0,08	Apotex (Канада)
Лазикс	амп. 1 % – 2 мл	Hoechst Ltd. (Німеччина)
Розчин фуросеміду для ін'єкцій	амп. 1 % – 2 мл	ОЗ ГНЦЛС (Росія)
Фуросемікс	тб. 0,02; 0,04	Biogalenique (Франція)
Фурон	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл; амп. 0,25	Ludwig Merckle (Австрія)
Фуросезе	тб. 0,04; 0,5; амп. 1 % – 2 мл; амп. 0,25	Nexal Pharma (Німеччина)
Фуросемід	тб. 0,04	Alcaloid (Македонія)
Фуросемід	тб. 0,04	Balkanpharma (Болгарія)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Belupo (Хорватія)
Фуросемід	тб. 0,04	Farmos (Фінляндія)
Фуросемід	тб. 0,005; 0,02; 0,04; 0,5; амп. 1 % – 2 мл	Hafslund Nycomed (Австрія)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Ipsa Laboratories (Індія)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Italpharmaco (Італія)
Фуросемід	тб. 0,005; 0,02; 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Nycomed Dak (Данія)
Фуросемід	тб. 0,04	Pharmachim (Болгарія)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Polpharma (Польща)
Фуросемід	амп. 1 % – 2 мл	Promed Exports (Індія)
Фуросемід	тб. 0,04	Rivopharm (Швейцарія)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Фуросемід	тб. 0,02; 0,04; 0,08	Watson Laboratories (США)
Фуросемід	тб. 0,25; 0,5; розчин (160 мг/мл)	Weimer Pharma (Німеччина)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Акрихін (Росія)
Фуросемід		Галичфарм (Україна)
Фуросемід	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	ЕРКА Фармацевтика ЗАО (Росія)
Фуросемід	тб. 0,04	Мосхімфармпрепарати (Росія)
Фуросемід	тб. 0,04	Талліннський фарм. завод (Естонія)
Фуросемід-Ланнахер	тб. 0,04; амп. 2 мл (20 мг)	Lannacher Heifmittel (Австрія)
Фуросемід-ЛХФЗ	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Луганський ХФЗ (Україна)
Фуросемід-Нікомед	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Nycomed (Норвегія)
Фуросемід-Тева	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Тева (Ізраїль)
Фуросемід-Дарниця	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Дарниця (Україна)
Фуросемід-ратіофарм	тб. 0,04; амп. 1 % – 2 мл	Ratiopharm (Німеччина)

ми та глюкокортикоїдами більш значно підвищує салурез та гіпокаліємію. Збільшує ото- та нефротоксичність інших медикаментів.

**Схеми призначення.** Починають лікування СН з дози 25 мг на добу, поступово збільшуючи її до 50 мг, а з часом – до максимальної (400 мг на добу в 1-2 прийоми).

**Форми випуску:** таблетки по 0,025; 0,05 г; порошок у флаконах по 50 мл.

#### Препарати та виробники етакринової кислоти

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Етакринова кислота INN	–	–
Урегіт	тб. 0,025; 0,05; порошок 50 мг/флакон	Egis (Угорщина)

**Торасемід** – діуретичний засіб швидкої, але більш тривалої, ніж у фуросеміду, дії.

**Механізм дії.** За механізмом дії та ефективністю близький до фуросеміду. Діуретичний ефект виникає внаслідок гальмування реабсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення торасеміду після в/в введення та прийняття всередину становить 2,2 і 2,8 год відповідно. Біозасвоюваність – 90 %. 25 % торасеміду виводиться із сечею.

**Показання до призначення:** набряковий синдром при СН, підвищення АТ та набряки у хворих з вираженими порушеннями функції нирок, хронічною нирковою недостатністю (при діурезі понад 200 мл на добу), гостра лівошлуночкова недостатність.

#### **Протипоказання:**

**абсолютні:** важкі порушення функції печінки, кома, гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, підвищена чутливість до похідних сульфонілсечовини; застосування у великих дозах протипоказане при незначних порушеннях функції нирок (ризик втрати значної кількості електролітів та води);

**відносні:** токсичні ураження нирок, вагітність та лактація, АВ-блокади II-III ст., подагра, тромбоцитопенія, анемії, одночасна терапія нефротоксичними препаратами.

**Побічні ефекти:** гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, підвищення активності ферментів печінки, анорексія, біль у шлунку, нудота, діарея, закрепи, тромбози (гострий ІМ), стенокардія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анафілактичний шок, сухість у роті, парестезії, підвищення концентрації сечової кислоти, креатиніну та сечовини, порушення сечовипускання, гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ото- та нефротоксичну дію аміноглікозидів. Послаблює ефекти гіпоглікемічних засобів. НПЗЗ та

холестирамін зменшують діуретичну та гіпотензивну дії торасеміду. При одночасному призначенні з глікозидами підвищує ризик виникнення глікозидної інтоксикації. Проносні та глюкокортикоїди підвищують ризик розвитку гіпокаліємії.

**Схема призначення.** Початкову дозу 5 мг поступово збільшують (під контролем добового діурезу та маси тіла хворого) до 40 мг 1 раз на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 2,5; 5; 10 і 200 мг; ампули 10 і 20 мг.

#### Лікарські форми та виробники торасеміду

Препарат	Форма випуску (мг)	Виробник
Torasemidum INN	—	—
Трифас	тб. 2,5; 5; 10; 200; амп. 10 і 20	Berlin Chemie (Німеччина)
Унат	тб. 2,5; 5; 10; 200; амп. 10 і 20	Boehringer-Mannheim (Австрія)

Другою групою діуретиків, які широко використовуються при лікуванні ХСН, є бензотіазиди – **гідрохлортіазид і хлорталідон**.

**Механізм дії.** Тіазидові та тіазидоподібні діуретики інгібують фосфодіестеразу та пригнічують енергетичний обмін у клітинах висхідного відділу петлі Генле, зменшують реабсорбцію натрію на рівні її кортикального сегмента, інактивують карбоангідразу в проксимальному відділі звивистих каналців, посилюють виділення із сечею натрію, калію, гідрокарбонатів, фосфатів, хлору та магнію, затримують екскрецію кальцію та сечової кислоти. Препарати не викликають порушень кислотно-лужної рівноваги.

#### **Гідрохлортіазид.**

**Фармакокінетика.** Початок діуретичного ефекту – через 1-2 год, а тривалість – 12 год. Добре абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Період напіввиведення швидкої фази дорівнює 1,5 год, а повільної – 13 год. Екскретується на 95 % у незміненому вигляді із сечею (до 80 %).

**Показання до призначення:** набряки, зумовлені серцевою, нирковою або печінковою недостатністю, артеріальна гіпертензія, нецукровий діабет, а також гіперкальціурія та нирковокам'яна хвороба (профілактика утворення кальцієвих конкрементів).

**Протипоказання:** важка ниркова та печінкова недостатність, підвищена чутливість до сульфаніламідів, важкий перебіг цукрового діабету, подагра з ураженням нирок.

**Побічні ефекти:** диспепсичні явища, панкреатит, порушення зору, тромбоцитопенія, нейтропенія, висипка на шкірі, гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперурикемія, порушення вуглеводного обміну.

**Схема призначення.** Для лікування набряків при СН гіпотіазид призначають у добовій дозі від 25 до 100 мг (величина дози зростає з вираженням набряків). Приймають 1 раз на добу після сніданку, великі дози призначають у два прийоми в першій половині дня.

**Форма випуску:** таблетки по 25 і 100 мг.

### Препарати гідрохлортіазиду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Hydrochlorthiazidum INN	—	—
Апо-гідро	тб. 0,025; 0,1; 0,05	Apotex (Канада)
Гідротіазид	тб. 0,025; 0,1	Elegant (Індія)
Гіпотіазид	тб. 0,025; 0,1	Chinoin (Угорщина)
Гіпотіазид	тб. 0,025; 0,1	Sanofi-Synthelabo (Франція)
Гіпохлортіазид	тб. 0,025; 0,1	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Дисалуніл	тб. 0,025; 0,1	Berlin Chemie (Німеччина)
Езидрекс	тб. 0,025; 0,05	Ciba-Geigy (Швейцарія)

Також препарат випускають під назвою **дихлотіазид** у таблетках по 0,025; 0,1 г.

**Хлорталідон** – сульфаніламідний діуретик тривалої дії.

**Фармакокінетика.** Абсорбується після прийняття всередину за 10 год. Препарат зв'язується з еритроцитами, де міститься у великій кількості. Діуретичний ефект починається через 2-4 год та триває 2-3 доби. Екскретується із сечею та жовчю. Калійуретичний ефект менший, ніж у гіпотіазиду. Максимальна концентрація хлорталідону в плазмі крові спостерігається через 12 год після прийняття. Період напіввиведення – 50 год.

**Показання до призначення:** набряковий синдром при серцевій, печінковій та нирковій недостатності, артеріальна гіпертензія, нецукровий діабет.

**Противоказання:** гіперкальціємія, гіпокаліємія та гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія, важка печінкова та ниркова недостатність, анурія, підвищена чутливість до хлорталідону та сульфонаміду.

**Побічні ефекти:** порушення водно-електролітного балансу, гіповолемія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, висипка на шкірі, фотосенсибілізація, нудота, блювання, анорексія, закрепи або проноси, панкреатити, гіперглікемія, гіперурикемія, декомпенсація цукрового діабету (глюкозурія), гіперліпідемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинofilія, агранулоцитоз, порушення зору, імпотенція, анафілактичні реакції.

**Схеми призначення.** При набряковому синдромі початкова добова доза – 100-200 мг. У разі масивних набряків (СН IV ФК) добову дозу можна збільшити до 300-400 мг. Призначають 1 раз на добу, при досягненні терапевтичного ефекту переходять на підтримуючу дозу 25-50 мг на добу щодня або 50-100 мг 3 рази на тиждень. При СН I-II-III ФК починають лікування з дози 25 мг на добу, поступово збільшуючи її до ефективної (найчастіше 50-100 мг на добу). Підтримувальну терапію також призначають 2-3 рази на тиждень.



**Форма випуску:** таблетки по 0,025; 0,05 та 0,1 г.

### Форми випуску та виробники хлорталідону

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Chlortalidonum INN	—	—
Аквадон	тб. 0,025; 0,05	Teva (Ізраїль)
Гігротон	тб. 0,025; 0,05; 0,1	Ciba-Geigy (Швейцарія) Pliva (Югославія)
Гідопан	тб. 0,025; 0,05	Medica (Фінляндія)
Талідон	тб. 0,025; 0,05	Boehringer Ingelheim (Німеччина)
Урандил	тб. 0,025; 0,05	Chemapol (Чеська Республіка)
Хлорталідон	тб. 0,025; 0,05	Abbott (США)

### Рекомендовані робочою групою із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів дози застосування діуретиків (салуретиків) при ХСН

Препарати	Загальна добова доза ( мг )		Кратність застосування протягом доби
	початкова	максимальна	
Петльові:			
Фуросемід	20-40	500	1-2
Етакринова кислота	25-50	400	1-2
Торасемід	5	40	1
Тіазидні:			
Гіпотіазид	25	100	1
Хлорталідон	25	100	1 раз протягом 24 чи 48 год

При важкому перебізі набрякового синдрому А.К. Мерзон (1993) рекомендує такі комбінації діуретиків (мг/добу) при СН:

*Фуросемід* – 80 мг (висхідна частина петлі Генле)

*Оксодолін* – 100 мг (початкова частина дистального відділу каналців)

*Альдактон* – 100 мг (кінцева частина дистального відділу каналців)

*Фуросемід* – 80 мг (висхідна частина петлі Генле)

*Тріампур композитум* – 2-4 тб. (дистальна частина петлі Генле, дистальний звивистий каналець та кінцева частина дистального відділу каналців)

*Оксодолін* – 50 мг (початкова частина дистального відділу каналців)

*Етакринова кислота* – 100 мг (висхідна частина петлі Генле)

*Альдактон* – 100 мг (кінцева частина дистального відділу каналців)

*Фуросемід* – 80 мг (висхідна частина петлі Генле)

*Гіпотіазид* – 100 мг (дистальна частина петлі Генле, дистальний звивистий каналець)

*Альдактон* – 100 мг (кінцева частина дистального відділу каналців).

Як видно з наведених прикладів, у лікуванні значних набряків при СН необхідно комбінувати препарати з їх різним місцем дії на протязі нефрону, що посилює діуретичний ефект.

Препаратами, які проявляють діуретичний ефект шляхом підвищення клубочкової фільтрації та збільшення виведення  $\text{Na}^+$  із сечею, є серцеві глікозиди, допамін та похідні ксантинів (еуфілін, теофілін та ін.).

Інгібітори карбоангідраз проявляють сечогінну дію за рахунок зменшення утворення  $\text{H}^+$ , необхідного для реабсорбції  $\text{NaHCO}_3$ . Сечогінний ефект пов'язаний з кількістю  $\text{NaHCO}_3$ , що профільтрувався, яка зростає при метаболічному алкалозі та знижується при ацидозі. Обмін  $\text{H}^+$  на  $\text{Na}^+$  зменшується на всьому протязі каналців, а рН зсувається в кислий бік. Через швидкий розвиток толерантності інгібітори карбоангідрازی рекомендують призначати 1-2 рази на тиждень. У даний час для лікування СН їх практично не використовують.

Ефект осмотичних діуретиків ґрунтується на підвищенні осмолярності плазми крові, що спричиняє посилений перехід інтерстиціальної рідини в судинне русло з її наступним виведенням нирками. Різде зростання ОЦК у хворих із СН може спровокувати виникнення набряку легень, у зв'язку з чим осмотичні діуретики при СН протипоказані.

## **Передозування та ускладнення діуретичної терапії**

**1. Надлишковий діурез та абсолютна гіпонатріємія.** Застосування великих доз діуретиків може спричинити різку артеріальну гіпотензію та зниження клубочкової фільтрації нирок. Запідозрити гіповолемію при лікуванні набряків можна за наростанням азотемії, гіпотензії, гематокриту, зникненням видимої пульсації шийних вен.

*Лікування:* відміна діуретиків, збільшення вмісту солі в їжі, за необхідності – в/в введення 3-5 % розчинів натрію хлориду.

**2. Гіпокаліємія.** Проявляється різкою м'язовою слабкістю, парестезіями, нудотою, блюванням, екстрасистолічною аритмією, зниженням та розширенням (а у важких випадках – негативним) зубця Т на ЕКГ.

*Лікування:* 10 % розчин калію хлориду всередину по 1 столовій ложці 5-6 разів на добу; в/в краплинне введення 3 г калію хлориду у 1000 мл 5 % розчину глюкози протягом 3-х год.

Панангін при гіпокаліємії не призначають у зв'язку з низьким вмістом у ньому калію: в 1 ампулі – 103 мг  $\text{K}^+$  (О.М. Окорочков, 1997).

**3. Метаболічний алкалоз.** Зумовлений втратою хлору, бікарбонатів та іонів  $\text{H}^+$  при лікуванні тіазидовими та петльовими діуретиками. Клінічно проявляється блюванням, судомами, зниженням вмісту хлоридів у крові, підвищенням рівня сечовини.

*Лікування:* в/в краплинне введення 200 мл 2 % розчину амонію хлориду, 20-40 мл 10 % натрію хлориду, 200 мл 1 % розчину кальцію хлориду.

**4. Гіпомагніємія.** Проявляється під впливом петльових, тіазидових та осмотичних діуретиків. Виявляється депресією, супровідною гіпокаліємією, судомами, ларингоbronхоспазмом, загальмованістю, слуховими галюцинаціями, екстрасистоліями.

*Лікування:* в/в краплинне введення 6 г магнію сульфату в 1000 мл 5 % розчину глюкози (викликає зупинку дихання та зниження АТ!); панангін по 2 таблетки 4 рази на добу.

**5. Метаболічний ацидоз.** Як ускладнення сечогінної терапії спостерігається у хворих на цукровий діабет з ураженням нирок при лікуванні осмотичними, калієзберігаючими препаратами та інгібіторами карбоангідази. Симптоми: дихання Кусмауля, нудота, блювання, загальмованість.

*Лікування:* відміна діуретиків, в/в введення 4 % розчину натрію бікарбонату, натрію бікарбонат всередину по 1 чайній ложці 2 рази на добу (5 г).

**6. Гіперурикемія.** Виникає в осіб з порушеним пуриновим обміном, з артеріальною гіпертензією при лікуванні тіазидовими та петльовими діуретиками.

*Лікування:* призначення алопуринолу, поєднання діуретиків з інгібіторами АПФ (зменшується ризик виникнення гіперурикемії).

**7. Порушення вуглеводного обміну** при лікуванні тіазидовими діуретиками у хворих на цукровий діабет, панкреатит, хвороб печінки.

**8. Азотемія та зниження ниркового кровотоку** розвиваються при лікуванні великими дозами діуретиків з одночасним зменшенням вживання солі.

**9. Порушення ліпідного обміну.** Попереджається поєднаним призначенням діуретиків з інгібіторами АПФ.

**10. Алергічні реакції.**

**11. Ураження органів і систем.** Ототоксичність (при лікуванні етакриновою кислотою), виникнення конкрементів у нирках (всі діуретики), гострий панкреатит (тіазидові та петльові діуретики), вплив на систему кровотворення (анемії, лейкопенії, агранулоцитоз) спричиняють тіазидні та петльові діуретики, ендокринні порушення викликає верошпірон.

## ІНГІБІТОРИ АПФ У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

У розділі “Механізми розвитку серцевої недостатності” було описано роль нейрогуморальної активації у виникненні та прогресуванні СН. Інгібітори АПФ блокують активність ангіотензинперетворюючого ферменту, який сприяє перетворенню неактивного ангіотензиногену I у високоактивний ангіотензин II (схема 19), внаслідок чого знижується активність РАС та розвиваються такі ефекти:

- системна артеріальна вазодилатація;
- системна венозна вазодилатація;

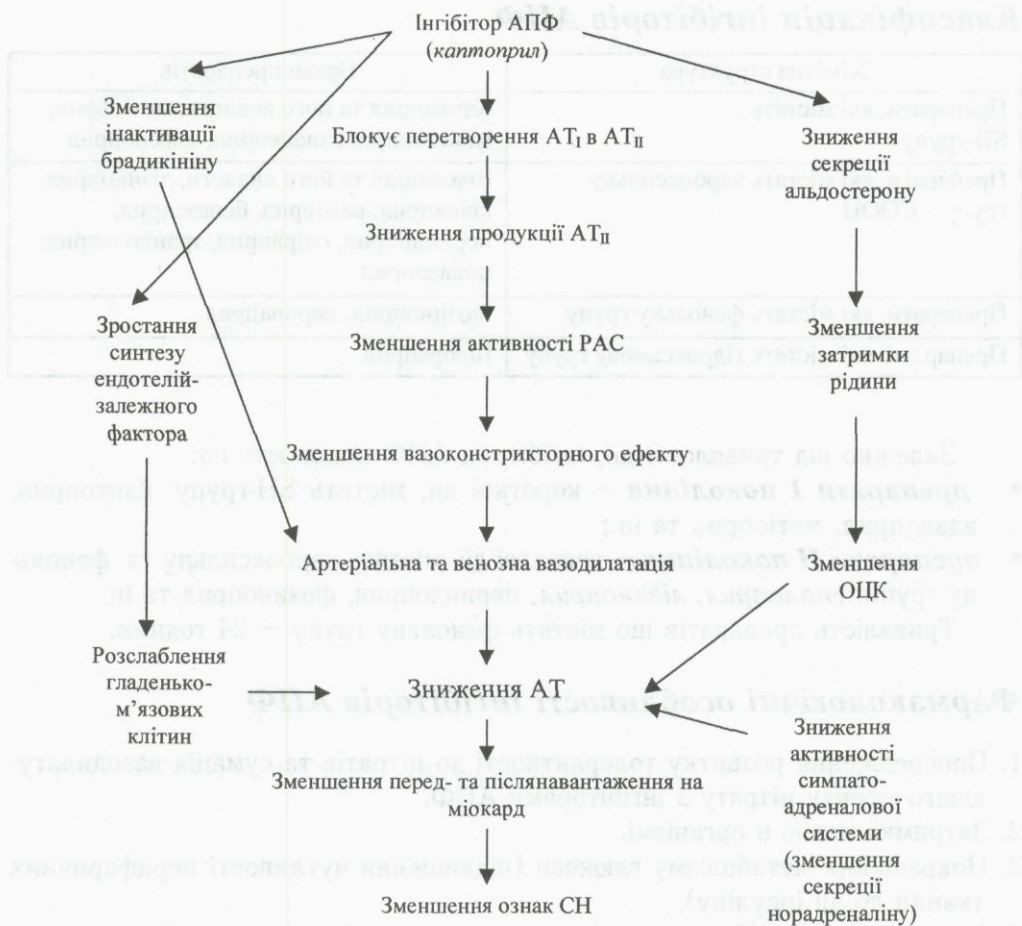


Схема 19. Механізм дії інгібіторів АПФ при СН.

Примітки: 1. АТ<sub>I</sub> – ангіотензин I. 2. АТ<sub>II</sub> – ангіотензин II.

- коронарна вазодилатація;
- зниження артеріального тиску;
- попередження прогресування дилатації лівого шлуночка;
- зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка;
- покращання кровотоку в нирках;
- зменшення синтезу та секреції альдостерону;
- зниження активності САС (пригнічення утворення норадреналіну);
- гальмування інактивації брадикініну, який має судинорозширюючу дію;
- зростання секреції та активності передсердного натрійуретичного гормону;
- збільшення діурезу та натрійурезу.

## Класифікація інгібіторів АПФ

Хімічна структура	Назви препаратів
Препарати, які містять SH-групу	Каптоприл та його аналоги, метіоприл, мовелтиприл, алацеприл, зафеноприл
Препарати, які містять карбоксильну групу – COOH	Еналаприл та його аналоги, лізиноприл, квінаприл, раміприл, беназеприл, периндоприл, спіраприл, трандолаприл, цилазоприл
Препарати, які містять фенольну групу	Фозиноприл, церонаприл
Препарати, які містять гідроксамову групу	Індораприл

Залежно від тривалості дії, інгібітори АПФ поділяють на:

- **препарати I покоління** – короткої дії, містять SH-групу: каптоприл, алацеприл, метіоприл та ін.;
- **препарати II покоління** – тривалої дії, містять карбоксильну та фенольну групи: еналаприл, лізиноприл, периндоприл, фозиноприл та ін.  
Тривалість препаратів що містять фенольну групу – 24 години.

## Фармакологічні особливості інгібіторів АПФ

1. Попередження розвитку толерантності до нітратів та сумачія вазодилатуючого ефекту нітрату з інгібіторами АПФ.
2. Затримка калію в організмі.
3. Покращання метаболізму глюкози (підвищення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну).
4. Зменшення на 1/3 частоти виникнення шлуночкових аритмій.
5. Нефропротекторна дія (покращання кровообігу в нирках).
6. Зниження активності перекисного окиснення ліпідів.
7. Попередження розвитку дилатації лівого шлуночка.
8. Антишемічна дія (покращання кровообігу в серці, мозку, нирках, інших органах).
9. Зменшення протеїнурії у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет (завдяки здатності знижувати високий внутрішньогломерулярний тиск, який підтримується ангіотензином II).
10. Метаболічна нейтральність.
11. Підвищення тонусу блукаючого нерва.
12. Зростання фібринолітичної здатності крові (за рахунок підвищення вмісту тканинного активатора плазміногену).

## **Показання до призначення інгібіторів АПФ при СН**

Обов'язково призначають усім хворим з ХСН (за винятком непереносимості) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВ < 40 %) незалежно від функціонального класу.

## **Протипоказання**

Двобічний стеноз ренальних артерій; стеноз артерії єдиної нирки; важка ниркова недостатність (креатинін > 3,3 мг/дл); гіперкаліємія ( $K^+$  > 5,5 ммоль/л); дитячий вік; ангіоневротичний набряк чи кашель при попередньому застосуванні; систолічний артеріальний тиск  $\leq$  85 мм рт. ст.; вагітність; лактація; люди негроїдної раси (препарати не ефективні);

Помірне (на 10-15 %), тимчасове або стабільне підвищення рівня креатиніну без тенденції до зростання не є показанням до відміни інгібіторів АПФ навіть у хворих з важкою СН. При лікуванні інгібіторами АПФ рівні креатиніну та  $K^+$  в плазмі повинні контролюватись протягом першого тижня, через 3 та 6 місяців після прийняття, а у хворих з порушеною функцією нирок – частіше.

## **Побічні ефекти**

**З боку серцево-судинної системи:** артеріальна гіпотонія, тахікардія, серцебиття, стенокардія, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, тромбоемболія гілок легеневої артерії.

**З боку органів респіраторної системи:** риніт, синусит (рідко), бронхіт, ларингіт, бронхоспазм, кашель, інтерстиціальний пневмоніт, диспное.

**З боку сечостатевої системи:** протеїнурія, описано випадки гострої ниркової недостатності, олігурія, порушення функції нирок, імпотенція, гінекомастія.

**З боку водно-електролітного балансу:** гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, гіперкаліємія,

**З боку органів шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, дискомфорт в епігастрії, закрепи, сухість у роті, втрата апетиту, порушення смаку, гепатит.

**З боку обміну речовин:** гіперурикемія, гіперглікемія, гіперхолестеринемія.

**З боку ЦНС:** сонливість, головний біль, депресія, порушення сну, судороги, запаморочення, порушення зору.

**З боку крові:** анемія, лейкопенія, еозинофілія, панцитопенія, агранулоцитоз.

**Алергічні реакції:** висипка на шкірі, свербіж, кропив'янка, ексфолювативний дерматит, оперізувальний лишай, епідермальний некроліз, набряк Квінке, анафілактичний шок.

## Взаємодія з препаратами інших груп

Посилюють ефекти інгібіторів АПФ: сечогінні, гіпотензивні, алкоголь.

Послаблюють:  $\beta$ -блокатори, естрогени, НПЗЗ, симпатоміметики.

Препарати калію та калієзберігаючі діуретики збільшують ризик виникнення гіперкаліємії.

У лікуванні ХСН найчастіше використовують каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, периндоприл, фозиноприл.

**Каптоприл** – покращує гемодинамічні показники при СН: зменшує загальний периферичний опір, збільшує серцевий викид, викликає зростання ударного об'єму, зменшує перед- та післянавантаження, знижує тиск у лівому передсерді, зменшує ступінь діастолічної дисфункції міокарда та тиск “заклинювання” в легневих капілярах.

**Фармакокінетика.** Ефект починається через 15 хв після прийняття всередину. Максимальна концентрація спостерігається через 1-2 год. Загальна тривалість ефекту – 6-10 год. Біодоступність – 75 %. Метаболізується в печінці. Період напіввиведення – близько 3-6 год. 95 % виділяється із сечею.

**Схеми призначення.** Лікування СН інгібіторами АПФ починають з дуже малих доз з їх подальшим поступовим підвищенням, якщо попередня доза добре переносилась хворим. Подвоєння дози слід проводити кожні 3-7 днів (збільшення дози може бути сповільнене або прискорене в кожному окремому випадку). Каптоприл призначають по 6,25 мг 2-3 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 50 мг 3 рази на добу.

Лікування інгібіторами АПФ хворих із СН проводять постійно, переривати його не слід, оскільки це спричиняє прогресування СН та погіршення стану пацієнтів.

**Форма випуску:** таблетки по 0,0125; 0,025; 0,05 г.

### Лікарські форми та виробники каптоприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Captoprilum INN	–	–
Алкадил	тб. 0,0125; 0,025; 0,05	Alcaloid (Македонія)
Ангіоприл	тб. 0,025	Torrent Exports (Індія)
Апо-капто	тб. 0,0125; 0,025	Apotex (Канада)
Ацетен	тб. 0,025	Wockhardt (Індія)
Веро-каптоприл	тб. 0,025	Верофарм (Росія)
Капотен	тб. 0,025	Bristol-Myers Squibb (США)
Капотен	тб. 0,025	Zorka-Pharma (Югославія)
Капотен	тб. 0,025; 0,05	Акрихін (Росія)
Каптоприл	тб. 0,0125; 0,025; 0,05	Jelfa (Польща)
Каптоприл	тб. 0,025	KRKA (Словенія)
Каптоприл	тб. 0,025	Pharmachim (Болгарія)
Каптоприл	тб. 0,0125; 0,025; 0,05	Polfarma (Польща)

1	2	3
Каптоприл	тб. 0,025; 0,05	Promed Exports (Індія)
Каптоприл	тб. 0,025	Rompharm (США)
Каптоприл-КМП	тб. 0,025; 0,05	Київський завод медпрепаратів (Україна)
Каптоприл-ферейн	тб. 0,025	Брынцалов А (Росія)
Катопил	тб. 0,025; 0,05; 0,1	ICN Galenika (Югославія)
Рилкаптон	тб. 0,025; 0,05	Medochemie (Кіпр)
Тензіомін	тб. 0,0125; 0,025; 0,05; 0,1	Egis (Угорщина)

**Еналаприл** – ефективний у лікуванні СН. Рідше, ніж капотен, викликає побічні ефекти.

**Фармакокінетика.** Еналаприл при прийманні всередину гідролізується та перетворюється в еналаприлат. Біодоступність – 40 %. При пероральному надходженні визначається в крові через 1 год, концентрація його досягає максимуму через 6 год. Період напіввиведення дорівнює 4-11 (до 35) год. У плазмі на 50 % зв'язується з білками. Екскретується із сечею.

**Схеми призначення.** При СН починають лікування з 2,5 мг 1-2 рази на добу, збільшуючи дозу вдвічі кожні 3-7 днів до цільової – 20 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г.

#### Препарати та виробники еналаприлу малеату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Enalaprilum INN	–	–
Веро-еналаприл	тб. 0,005; 0,01	Верофарм (Росія)
Едніт	тб. 0,005; 0,01	Gedeon Richter (Угорщина)
Еналаприл	тб. 0,01	“Здоров’я” (Україна)
Еналаприл	тб. 0,005	Berlin Chemie (Німеччина)
Еналаприл	тб. 0,01	Elegant (Індія)
Еналаприл	тб. 0,01; 0,02	ЈАКА-80 (Македонія)
Еналаприл	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Zdravle (Югославія)
Еналаприл	тб. 0,025; 0,05	Здоровье (Росія)
Еналаприл ICN	тб. 0,01	ICN Pharmaceuticals (США)
Енам	тб. 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02	Dr. Reddy's (Індія)
Енап	тб. 0,01; 0,02; розчин в ампулах по 1,0 і 2,0 мл (1,25 мг/мл)	KRKA (Словенія)
Енаренал	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Polpharma (Польща)
Енвас	тб. 0,005; 0,01; 0,015	Cadila (Індія)
Інворил	тб. 0,005; 0,01	Ranbaxy (Індія)
Кальпірен	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Medochemie Ltd. (Кіпр)
Мініприл	тб. 0,0025	Alembic (Індія)
Міоприл	тб. 0,0025; 0,005; 0,01	Unique (Індія)
Олівін	тб. 0,01; 0,02	Lek (Словенія)
Ренітек	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Dohme (США)
Ренітек	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Merck Sharp (Німеччина)



Також препарати еналаприлу малеату випускають під назвами: **вазо-тек, О-Прил 5, еналаприлат** (в ампулах по 1,0 і 2,0 мл – 1,25 мг/мл).

**Лізиноприл** – препарат тривалої дії, проявляє ефект протягом 36 год після одноразового прийняття.

**Фармакокінетика.** Біодоступність препарату становить 25-50 %. Після перорального вживання концентрація лізиноприлу в крові досягає максимуму через 6-8 год. Період напіввиведення – 9-13 год. У хворих з хронічною нирковою недостатністю  $T_{1/2}$  подовжується до 50 год.

**Схеми призначення.** При СН початкова доза – 2,5 мг 1 раз на добу, поступово (1 раз на 3-7 днів) вона подвоюється, поки не досягне 20 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,0025; 0,005; 0,01; 0,02; 0,04 г.

#### Форми випуску та виробники лізиноприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Lizinoprilum INN	–	–
Даприл	тб. 0,005; 0,02	Medochemie (Кіпр)
Диротон	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Gedeon Richter (Угорщина)
Лізиноприл	тб. 0,005; 0,02	Medochemie (Кіпр)
Лізорил	тб. 0,0025; 0,005; 0,01	IPCA (Індія)
Лістрил	тб. 0,005; 0,01	Torrent (Індія)
Привініл	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Merck Sharp & Dohme (США)
Синоприл	тб. 0,005; 0,02	Eczacibasi (Турція)

#### **Раміприл (тритаце).**

**Фармакокінетика.** Швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Максимальний рівень у плазмі крові спостерігається через 2-4 год після прийняття. Метаболізується в печінці з утворенням активної речовини – раміприлату, що в 6 разів активніше інгібує АПФ порівняно з раміприлом. При СН спостерігається підвищення концентрації препарату в крові в 1,5-1,8 раза.

**Схеми призначення.** При СН рекомендована початкова доза – 1,25 мг 1-2 рази на добу з поступовим збільшенням удвічі 1 раз на 3-5 днів. Цільова доза – 5 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** капсули по 1,25; 2,5; 5 та 10 мг.

**Периндоприл (коверекс, престаріум)** – препарат тривалої дії. При СН сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка.

**Фармакокінетика.** Пік ефекту досягається через 4-8 год, початок дії – через 1-2 год. Біодоступність – 65 %. 20 % периндоприлу в організмі трансформується в активний метаболіт – периндоприлат, який виділяється із сечею. Період напіввиведення периндоприлату – 3-5 год. При СН елімінація сповільнюється.

**Схеми призначення.** Для лікування СН рекомендована початкова доза – 2 мг на добу вранці. За необхідності через 1 місяць лікування її можна збільшити до 4 мг на добу (при одноразовому прийманні).

**Форма випуску:** таблетки по 0,002 і 0,004 г. Виробники – Egis (Угорщина), Servier (Франція).

**Фозиноприл** – найзручніший та безпечніший з інгібіторів АПФ.

**Фармакокінетика.** Після перорального прийняття в шлунково-кишковому тракті абсорбується близько 25 % препарату. Гідролізується в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та печінці з утворенням активного фозиноприлату. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3 год, зв'язування з білками крові – на 95 %. Період напіввиведення – 12-15 год. Виводиться із сечею та жовчю.

**Схеми призначення.** При СН лікування починають з 5 мг 1 раз на добу, поступово титруючи дозу 1 раз на 7-10 днів до цільової – 40 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005 г.

#### Препарати та виробники фозиноприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Foziniprilum INN	–	–
Моноприл	тб. 0,005	BMS (США)

#### Схема лікування інгібіторами АПФ за рекомендацією Українського наукового товариства кардіологів (2001)

Препарат	Доза (мг)	
	початкова	цільова
Еналаприл	2,5 × 1-2 р.	10 × 1-2 р.
Каптоприл	6,25 × 2-3 р.	50 × 3 р.
Лізиноприл	2,5 × 1 р.	20 × 1 р.
Раміприл	1,25 × 1-2 р.	5 × 2 р.
Периндоприл	2 × 1 р.	4 × 1 р.
Фозиноприл	5 × 1 р.	40 × 1 р.

## БЛОКАТОРИ β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Механізм дії, класифікацію, фармакокінетику β-адреноблокаторів та характеристики окремих препаратів див. у розділі “Лікарські засоби, які застосовують при серцево-судинних захворюваннях” – антиангінальні препарати.

## **Доцільність призначення $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні СН**

1. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів попереджує активацію PAC (блокується утворення реніну з подальшою активацією ангіотензину II та судинним спазмом).
2. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів запобігає активації SAC (з наступною ішемізацією міокарда, зростанням його потреби в кисні внаслідок тахікардії та виникнення аритмій).
3. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів сприяє зниженню АТ, що, у свою чергу, зменшує ступінь гіпертрофії лівого шлуночка, покращує його скоротливість, а отже, і зменшує вираження систолічної дисфункції міокарда.
4. Титровані дози  $\beta$ -адреноблокаторів спричиняють зростання ударного об'єму, фракції викиду лівого шлуночка та знижують легенеvu гіпертензію.

## **Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при ХСН**

$\beta$ -адреноблокатори потрібно призначати всім хворим з ХСН II-IV ФК із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (за винятком протипоказань та випадків непереносимості).

## **Передумова до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при ХСН**

Ліквідація клінічних ознак легеневого застою та набрякового синдрому.

## **Протипоказання**

- ЧСС < 60 за 1 хв;
- CCCB;
- АВ-блокади II-III ст. (якщо не імплантовано штучний водій ритму);
- облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок;
- синдром бронхіальної обструкції;
- АТ  $\leq$  85 мм рт. ст.;
- ХСН при уроджених та набутих вадах серця;
- ХСН при констриктивному перикардиті;
- хронічне легенеve серце.

## **Схема призначення $\beta$ -блокаторів при лікуванні ХСН**

Лікування слід починати з мінімальних доз із подальшим їх поступовим збільшенням кожні 2-4 тижні до досягнення цільової дози. Необхідно утримуватись від наступного етапу підвищення дози в разі наявності побічних ефектів при призначенні попередньої меншої дози (гіпотензія, брадикардія, ознаки затримки рідини).

При артеріальній гіпотензії, перш ніж збільшувати дозу β-адреноблокатора, слід:

- а) зменшити дозу діуретика та/або інгібітора АПФ;
- б) призначити діуретики, інгібітори АПФ та β-адреноблокатори в різні години доби.

При погіршенні стану хворих з ХСН (тимчасовому) β-адреноблокатори відмінити не варто, треба на короткий час (один-два тижні) збільшити дозу діуретиків.

Найчастіше для лікування ХСН використовують метопролол, бісопролол та карведилол. У хворих із СН IV ФК та фракцією викиду ЛШ < 25 % перевагу слід віддавати карведилолу.

### **Орієнтовна схема титрування доз β-адреноблокаторів при ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка**

*(рекомендована Українським науковим товариством кардіологів, 2001)*

Дози	Препарат (мг)		
	Метопролол	Бісопролол	Карведилол
Початкова	6,25	1,25	3,125
На 1-2 тижні	6,25 × 2 р.	1,25 × 1 р.	3,125 × 2 р.
На 3-4 тижні	12,5 × 2 р.	2,5 × 1 р.	6,25 × 2 р.
На 5-6 тижні	25 × 2 р.	3,75 × 1 р.	12,5 × 2 р.
На 7-8 тижні	50 × 2 р.	5 × 1 р.	25 × 2 р.
На 9-10 тижні	50 × 3 р.	5 × 1 р.	25 × 2 р.
На 11-12 тижні	50 × 3 р.	7,5 × 1 р.	25 × 2 р.
На 13-14 тижні	50 × 3 р.	7,5 × 1 р.	25 × 2 р.
На 15-16 тижні	50 × 3 р.	10 × 1 р.	25 × 2 р.
Цільова добова	150	10	50

Залежно від індивідуального клінічного стану хворого можливий повільніший режим титрування дози вказаних препаратів. Ця можливість полягає в збільшенні добової дози на черговому етапі титрування не в 2, а в 1,5 раза, і в збільшенні інтервалів часу між черговими етапами титрування.

### **СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХСН**

Серцеві глікозиди (СГ) – сполуки специфічної хімічної структури, які містяться в ряді рослин та мають кардіотонічну властивість. За хімічною будовою складаються з двох частин: нецукристої (аглікону) та цукристої (глікону). Кардіотонічний ефект обумовлений агліконом, який є похідним циклопентанпергідрофенантрону. Глікон (Д-глюкоза, Д-рабіноза) спричиняє розчинність глікозиду.

## **Класифікація серцевих глікозидів**

Залежно від кількості гідроксильних груп, серцеві глікозиди поділяють на полярні, відносно полярні та неполярні.

**Полярні СГ (строфантин, корглікон)** містять 5 гідроксильних груп, погано всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, не розчинні в ліпідах, мають найменший період дії (ефект досягає максимуму через 30 хв).

**Відносно полярні СГ (дигоксин, ізоланід)** мають 2 гідроксильні групи. Тривалість дії – 5-7 днів.

**Неполярні СГ (дигітоксин)** мають одну гідроксильну групу. Тривалість дії – 10-14 днів. Вони виділяються жовчю в кишечник, а потім повторно всмоктуються.

## **Механізм дії серцевих глікозидів**

1. СГ збільшують силу серцевих скорочень (позитивна інотропна дія) у хворих із СН шляхом пригнічення натрій-калієвої ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) аденозинтрифосфатази (АТФази). Вони зв'язуються із SH-групою цього ферменту, що призводить до входження  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{++}$  у клітину і виходу  $\text{K}^+$  із клітини. Підвищення вмісту кальцію в кардіоміоцитах сприяє посиленому з'єднанню актину з міозином, тобто зростанню сили серцевих скорочень.
2. Подовжують діастолу, підвищуючи тонус блукаючого нерва (негативна хронотропна дія). Пригнічення  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази в аферентних вагусних волокнах збільшує чутливість серцевих барорецепторів, що, у свою чергу, знижує симпатичну імпульсацію ЦНС.
3. Пригнічують збудливість синоатріального вузла.
4. Підвищують збудливість міокарда передсердь і шлуночків.
5. Сповільнюють АВ-провідність.
6. Не впливають на провідність по ніжках пучка Гіса.
7. Мають діуретичну дію (інгібуючи  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу в нирках, СГ знижують ниркову канальцеву реабсорбцію натрію).
8. При СН серцеві глікозиди послаблюють активацію нейрогуморальних систем (виведення натрію дистальними відділами ниркових канальців спричиняє пригнічення секреції реніну нирками і, як наслідок, зниження активності РАС).

**Дигоксин** – єдиний із серцевих глікозидів, ефективність якого при ХСН доведена в ході плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень. Власне його і рекомендує Українське наукове товариство кардіологів застосовувати при ХСН.

**Показання до призначення:** хворим з ХСН та тахісistolічною формою фібриляції передсердь – для нормалізації частоти серцевих скорочень; хворим із ХСН з синусовим ритмом у стані декомпенсації в поєднанні з

діуретиками та інгібіторами АПФ; хворим із ХСН з синусовим ритмом, у яких на тлі лікування інгібіторами АПФ, діуретиками та  $\beta$ -адреноблокаторами зберігаються симптоми СН.

#### **Протипоказання:**

*абсолютні:* інтоксикація СГ (або підозра на неї), АВ-блокада II ст., алергічні реакції на СГ, синусова брадикардія з ЧСС < 50 за 1 хв;

*відносні:* СССВ, синусова брадикардія з ЧСС < 55 за 1 хв, мерехтлива брадіаритмія, АВ-блокада I ст. (особливо при PQ > 0,26 с), синдром WPW, гіпокаліємія, гіперкальціємія, ниркова недостатність в анамнезі, гіпертонічне серце (особливо при ФВ > 40 %).

**Схеми призначення.** Як правило, призначають відразу підтримуючу дозу (0,125-0,250 мг на добу). Хворим з тахісistolічною формою фібриляції передсердь на початку лікування можна призначати більші дози (0,375-0,500 мг на добу). Застосування добової дози дигоксину понад 0,25 мг у хворих із синусовим ритмом не доцільне, оскільки підвищує ризик раптової коронарної смерті.

Хворим з ХСН та порушенням функції нирок можна використовувати дигітоксин, який елімінується через печінку. Його підтримуюча доза становить 0,07-0,10 мг на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,0001 г; **дигітоксин** – ректальні свічки по 0,00015 г.

#### **Препарати та виробники дигітоксину**

Препарат	Форма випуску (мг)	Виробник
Digitoxinum INN	—	—
Дигілонг	тб. 0,07	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Дигімерк-мінор	тб. 0,07	E. Merck (Німеччина)
Дигітрин	тб. 0,07	Astra (Швеція)
Диготин, дигітоксин ABD	тб. 0,07	AWD (Німеччина)
Дигімерк	тб. 0,1	E. Merck (Німеччина)
Кардитоксин	тб. 0,07	Gedeon Richter (Угорщина)
Кристодигін	тб. 0,07	Lilly (США)
Натигал	тб. 0,07	Galenika (Югославія)

Виробники дигоксину див. розділ “Лікарські засоби, які використовують для лікування аритмій: серцеві глікозиди”).

#### **Інтоксикація серцевими глікозидами**

Проявляється кардіальними та позакардіальними ознаками.

**Кардіальні ознаки:** поодинокі екстрасистоли, АВ-блокади I, II, III ст., брадисistolічна форма мерехтливої аритмії, синусова брадикардія, шлуночкова пароксизмальна тахікардія.

**Позакардіальні ознаки:** нудота, блювання, біль у шлунку, головний біль, безсоння, порушення зору (випадання полів зору, фотофобія, порушення сприйняття кольору – жовто-зелені кільця).

### **Зміни на ЕКГ при передозуванні серцевих глікозидів**

1. “Коритоподібне” зміщення сегмента ST нижче ізолінії, двофазний (- +) або (-) асиметричний T.
2. Різні порушення ритму, частіше екстрасистоли за типом шлуночкової бі-, три- або квадригемінії, передсердні тахікардії, мерехтіння передсердь.
3. Синусова брадикардія з АВ-блокадою I ст., рідше АВ-блокади II, III ст., іноді спостерігається синдром Фредерика.

Лікування передозування серцевих глікозидів (див. розділ “Лікування аритмії при передозуванні СГ”).

### **Взаємодія серцевих глікозидів з препаратами інших груп**

**Посилюють ефекти серцевих глікозидів** діуретики, аміодарон, верапаміл, пропафенон, хінідин, клофелін, допегіт – зменшують виведення СГ, у зв'язку з чим при поєднаному призначенні дозу СГ треба зменшити на 30-50 %.

Сприяють аритмогенній дії **препарати раувольфії, ксантини**, виникненню алкалозу – кортикостероїди.

**Послаблюють ефекти серцевих глікозидів** сорбенти, неоміцин, антигістамінні препарати, проносні, цитостатики, гіполіпідемічні засоби.

## **ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХСН**

**Кордарон** – застосовується хворими з ХСН із систолічною дисфункцією з метою лікування та попередження пароксизмів фібриляції передсердь.

**Антагоністи рецепторів ангіотензину II** – призначають хворим із систолічною дисфункцією в разі непереносимості інгібіторів АПФ. Починають лікування з дози 12,5 мг на добу, через тиждень її збільшують до 25 мг, а ще через тиждень – до 50 мг на добу (див. розділ “Медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії”).

**Периферичні вазодилататори** – додають до лікування при декомпенсації, наявності лівошлуночкової недостатності чи застою в легенях. Призначають препарати ізосорбиду динітрату: нітрособід – по 0,01 г 1-3 рази на добу, ізодиніт – по 0,01 г, кардикет – по 0,01 г 1-3 рази на добу. Можна використовувати пролонговані форми: ізокет-ретард у таблетках по 0,04 г, седокард-ретард – по 0,04 г та кардикет-ретард – по 0,04 г 1 раз на добу.

У лікуванні ХСН знаходять застосування і похідні ізосорбіду мононітрату: мононітросид – по 0,04 г 2 рази на добу, олікард-40-ретард – по 0,04 г на добу, моно-мак-50 – по 0,05 г 1 раз на добу та ін.

За необхідності вводять в/в краплинно нітропрусид натрію в початковій дозі 0,1-0,2 мг/кг за 1 хв або 1 % розчин нітрогліцерину зі швидкістю 20-30 мг/хв.

Систематичне приймання нітратів показане лише при наявності супровідної стенокардії (див. розділ “Антиангінальні засоби”).

**Верошпірон (спіронолактон)** – конкурентний антагоніст альдостерону. Дія спіронолактону проявляється в дистальних ниркових каналцях та початковій частині збиральних трубочок: він зменшує виведення іонів калію і посилює виведення іонів  $\text{Na}^+$  та води без порушення електролітної рівноваги.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, метаболізується в печінці. Основними фармакологічно активними метаболітами є 7- $\alpha$ -тіоспіронолактон, 7- $\alpha$ -тіометилспіронолактон та канренон. Антиальдостероновий ефект властивий канренону, максимальна концентрація якого спостерігається через 2-4 год після прийняття спіронолактону. Період напіввиведення – 12,5 год. Діуретичний ефект розвивається поступово та досягає максимуму на 2-5 добу лікування.

**Протипоказання до призначення:** гіперкаліємія, гіпонатріємія, діабетична нефропатія, інтерстиціальні нефрити, вагітність, епілепсія.

**Побічні ефекти:** гіперкальціємія, гіперхлоремічний метаболічний ацидоз (може розвинути у хворих з декомпенсованим цирозом печінки), гінекомастія, імпотенція, порушення менструального циклу, гірсутизм, нудота, блювання, діарея, висипка на шкірі.

**Схеми призначення.** Тимчасово для посилення діуретичного ефекту – в дозі 100-200 мг на добу, часто в поєднанні з петльовими або тiazидними діуретиками. Для тривалої терапії хворих з III-IV ФК – у добовій дозі 12,5- 25,0 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 0,025 г.

#### Препарати та виробники спіронолактону

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Spironolactonum INN	–	–
Альдактон	тб. 0,05; капс. 0,1; амп. 0,2 (акт. реч.)	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Альдактон	тб. 0,025; 0,1	ICN Galenika (Югославія)
Альдактон	тб. 0,025; 0,1	Searle (США)
Альдошпірон	тб. 0,025	Teva (Ізраїль)
Веро-спіронолактон	тб. 0,025	Верофарм (Росія)
Верошпірон	тб. 0,025	Gedeon Richter (Угорщина)
Дурашпірон	тб. 0,025	Durachemie (Німеччина)



1	2	3
Озирол, озирен	тб. 0,025	Hoechst (Німеччина)
Спіридон	тб. 0,025	Orion (Фінляндія)
Спірікс	тб. 0,025	Nycomed Dak (Данія)
Спіронолактон	тб. 0,025; 0,1	Norton Healthcare Ltd. (Великобританія)
Спіронолактон-Дарниця	тб. 0,025	Дарниця (Україна)

**Непрямі антикоагулянти** – використовують у лікуванні хворих з ХСН та систолічною дисфункцією при:

- наявності в анамнезі тромбоемболічних ускладнень;
- мітральному стенозі та поєднанні його з мітральною недостатністю;
- постійній формі фібриляції передсердь;
- наявності персистуючої фібриляції передсердь (тривалістю понад 48 год) у хворих, яким запланована медикаментозна або електрична кардіоверсія.

В Україні переважно застосовують синкумар та фенілін, все ширше починає впроваджуватись варфарин.

**Синкумар** – за механізмом дії належить до антагоністів вітаміну К. Порушує синтез протромбіну, проконвертину, факторів ІХ та Х.

**Фармакокінетика.** Пік дії настає через 24-48 год після початку приймання препарату. Проявляє кумулятивний ефект. Після відміни препарату нормальний вміст протромбіну відновлюється на 2-4 добу.

**Протипоказання до призначення:** гемофілія, ниркова недостатність, порушення функції печінки, артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, аневризма серця, гіповітаміноз вітаміну К, стани після нейрохірургічних втручань, вагітність, менструація, рівень протромбіну, нижчий 70 %.

**Побічні ефекти:** кровотечі, рідко агранулоцитоз, тимчасове випадання волосся, некроз шкіри, висипка на шкірі.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** НПЗЗ, сульфаніламіді, деякі антибіотики, місцеві анестетики посилюють, а барбітурати, сечогінні, проти-заплідні та препарати дигіталісу послаблюють ефект.

**Передозування.** При кровотечах препарат слід відмінити, вводять вітамін К, аскорбінову кислоту, хлорид калію, препарати групи вітаміну Р, проводять переливання гемостатичних доз (75-150 мл) свіжої одногрупної крові.

**Схеми призначення.** Звичайно в 1-й день призначають у дозі 0,008-0,016 г. У подальшому її зменшують до підтримуючої – від 1 до 6 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,002 та 0,004 г.

## Лікарські форми та виробники аценокумаролу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Асепосumarolum INN	–	–
Аценокумарол	тб. 0,004	Варшавський ФЗ, Польфа (Польща)
Синкумар	тб. 0,002; 0,004	ICN Pharmaceuticals (США)
Синкумар	тб. 0,002; 0,004	Alcaloid (Угорщина)

**Фенілін** – викликає гіпопротромбінемію, порушуючи процес утворення протромбіну в печінці, зменшує утворення факторів VII та X.

**Фармакокінетика.** Зниження концентрації факторів згортання крові спостерігається через 8-10 год та досягає максимуму через 24-30 год після прийняття феніліну.

**Протипоказання до призначення, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп, лікування передозування** (див. синкумар).

**Схеми призначення.** Зазвичай у 1-й день призначають 0,12-0,18 г (за 3-4 рази), другого дня – 0,09-0,15 г, потім – 0,03-0,06 г на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,03 г.

## Форми випуску та виробники феніліну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Phenilinum INN	–	–
Фенілін	тб. 0,03	Талліннський ФЗ (Естонія)

**Варфарин** – антикоагулянт непрямої дії групи кумаринів, конкурентний антагоніст вітаміну К. Вітамін К є ключовим кофактором у реакції карбоксилювання факторів VII, IX, X, протромбіну та протеїнів С і S, внаслідок якої ці фактори згортання крові перетворюються в активні білки. Сам по собі вітамін К є неактивною речовиною. Активним він стає в мікосомах печінки під впливом хінонредуктази, яка сприяє перетворенню його в К-гідрохінон, що потім перетворюється в К-епоксид та за участю епоксидредуктази знову набуває вигляду К-хінону. Отже, цикл перетворень вітаміну К має такий вигляд:



**Механізм дії.** Варфарин пригнічує активність К-епоксидредуктази та, ймовірно, хінонредуктази, при цьому не утворюється активна форма вітаміну К і, як наслідок, зменшується синтез перелічених вище, залежних від вітаміну К, факторів згортання крові.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину варфарин швидко та повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація спостерігається через 60-90 хв після прийняття. Період напіввиведення – 36-44 год, а тривалість антикоагулянтного ефекту – 4-5 днів. Варфарин є рацемічною сумішшю двох ізомерів – R- та S-форм, які відрізняються шляхами

елімінації та тривалістю дії. Так, S-варфарин у 5 разів активніший, ніж його R-ізомер. R-варфарин секретується нирками, а S-ізомер – печінкою та кишечником. Період напіввиведення R-варфарину – 54 год, а S-варфарину – 32 год.

**Показання до призначення:** профілактика артеріальних та венозних емболій кардіального походження у хворих з мерехтінням передсердь, після протезування клапанів серця; первинна профілактика тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у хворих з високим ризиком виникнення тромбів; вторинна профілактика тромбозів у хворих, які перенесли тромбоемболію легеневої артерії або тромбози інших локалізацій (після гепаринотерапії).

**Противоказання:** кровотечі, геморагічний інсульт, травми, хірургічні втручання, недавно перенесена люмбальна пункція, злаякісна артеральна гіпертензія, ретинопатія, варикозне розширення вен стравоходу, артеріальні аневризми, загроза викидня, гострий перикардит, інфекційний ендокардит, уроджені порушення згортальної здатності крові, тромбоцитопенія, важкі порушення функції печінки та нирок, вагітність, підвищена чутливість до варфарину.

**Побічні ефекти:** кровотечі, рідше спостерігаються нудота, синдром “пурпурових пальців”, геморагічні некрози шкіри, гепатит.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилюють ефекти варфарину: алопуринол, кордарон, анаболічні стероїди, аміноглікозиди, пеніциліни, тетрацикліни, фторхінолони, цефалоспорини, макроліди, нестероїдні протизапальні засоби, вітамін Е, статини, гепарини, похідні фібрової кислоти, інгібітори MAO, дипіридамо́л, метронідазол, омепразол, пентоксифілін, пероральні цукрознижуючі засоби, сульфаніламідні тривалі дії, тиреоїдні гормони, хінідин, циметидин, естрогени, етакринова кислота.

Послаблюють дію варфарину: антациди, холестирамін, вітамін К, пероральні протизапальні засоби, кислота аскорбінова, глюкокортикостероїди, хлордіазепоксид, рифампіцин.

До засобів, які можуть як збільшувати, так і зменшувати вираження антикоагулянтного ефекту варфарину, відносять: діуретики (за винятком етакринової кислоти), етанол, ранітидин, хлоралгідрат.

#### **Схеми призначення:**

1. За відсутності термінової необхідності в антикоагулянтному ефекті (наприклад, при постійній формі мерехтіння передсердь) варфарин призначають у середньодобовій дозі 4-5 мг, яка забезпечує стабільний антикоагулянтний ефект через 4-7 днів.

Протромбіновий час на початку лікування визначають щодня, потім – 3 рази на тиждень (через день) упродовж 2 тижнів. Якщо протромбіновий час залишається в межах норми, то визначають його 1-2 рази на місяць.

Прийнято вважати, що для профілактики виникнення венозного тромбозу протромбіновий час необхідно збільшити в 1,5-2,5 рази, а артеріально-го – в 2,5-4,5 рази.

2. У тих випадках, коли треба отримати швидкий антикоагулянтний ефект, призначають гепарин та, одночасно, варфарин у дозі 10 мг на добу протягом 2 днів. Після необхідного збільшення протромбінового часу гепарин відмінюють.

**Лікування передозування.** Як антидот при передозуванні варфарину призначають 1-2 мг фітоменадіону всередину. При розвитку масивних кровотеч – вітамін К у дозі 10-50 мг. У наступні дні вітамін К призначають в/в у дозі 5 мг на добу (вводять повільно зі швидкістю 1 мг/хв). При масивних кровотечах можна вводити свіжозаморожену плазму та еритроцитарну масу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,003 та 0,005 г.

### Препарати та виробники варфарину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Varfarinum INN	–	–
Варфарин	тб. 0,003; 0,005	Orion (Фінляндія)
Варфарин	тб. 0,0025	Nycomed (Норвегія)

При використанні непрямих антикоагулянтів необхідний систематичний контроль за станом згортальної системи. Найбільш точною є оцінка міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС), яке дозволяє стандартизувати результати. Для профілактики тромбозів оптимальним вважають “помірний” режим гіпокоагуляції із значенням МНС від 2 до 3, що орієнтовно відповідає протромбіновому індексу 50-60 %.

Якщо є протипоказання до приймання антикоагулянтів, то хворим призначають аспірин у дозі 100-325 мг на добу.

### Лікування хворих з ХСН та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка

ФВ понад 40 % спостерігається у 30 % хворих з ХСН. Клінічні ознаки ХСН у таких хворих бувають наслідком:

- діастолічної дисфункції ЛШ (гіпертрофічна кардіоміопатія, аортальний стеноз, гіпертензивне серце, рестриктивні ураження міокарда);
- ізольованої правошлуночкової недостатності;
- клапанних регургітацій (аортальна або мітральна недостатність);
- наявності механічної перешкоди для наповнення шлуночка (шлуночків) (міксома лівого передсердя, мітральний або трикуспідальний стеноз);
- брадисistolій.

За рекомендаціями Українського наукового товариства кардіологів в лікуванні діастолічної дисфункції ЛШ необхідно:

- дотримуватись обережності при застосуванні діуретиків та вазодилаторів (внаслідок імовірності зниження наповнення ЛШ);
- відмовитись від призначення серцевих глікозидів.

## **Препарати, які покращують метаболізм в міокарді**

### **Триметазидин (предуктал).**

**Фармакокінетика.** Після перорального прийняття препарат швидко абсорбується та досягає максимальної концентрації через 2 год. З білками крові зв'язується на 16 %. З організму виводиться в незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення – 6 год.

**Фармакодинаміка.** Триметазидин попереджує зниження внутрішньоклітинного рівня АТФ шляхом збереження енергетичного метаболізму клітин у стані ішемії. До механізмів дії належать:

- властивість зменшувати ацидоз всередині клітин;
- здатність попереджувати зміни трансмембранного іонного потоку при ішемії;
- зниження ступеня міграції та інфільтрації полінуклеарних нейтрофілів в ішемічних ділянках серця;
- характерна особливість – обмежувати розміри ділянки інфаркту міокарда.

Клінічно це проявляється:

- зростанням толерантності до фізичного навантаження;
- зниженням частоти нападів стенокардії;
- зменшенням кількості приймання таблетованого нітроглицерину за добу;
- відсутністю змін ЧСС.

**Показання до призначення:** ІХС, профілактика стенокардії.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти:** нудота, блювання, алергічні реакції спостерігаються рідко.

**Взаємодія з препаратами інших груп** не описана.

**Схема призначення.** Всередину по 2-3 таблетки на добу під час їди.

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою, по 0,02 г.

### **Препарати триметазидину**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Trimetazidinum INN	–	–
Предуктал	тб. 0,02	Servier (Франція)
Веро-триметазидин	тб., вкриті обол., 0,02	Верофарм (Росія)

**Інозіє Ф.** Активна речовина – інозин, який, на відміну від нуклеотидів, у тому числі й АТФ, має здатність проникати через клітинну мембрану. Препарат бере безпосередню участь в обміні глюкози, сприяє активації обміну речовин в умовах гіпоксії та при відсутності АТФ. Крім цього, інозин активує окиснення ензимів пірвіноградної кислоти, що забезпечує нормальний процес тканинного дихання, а також сприяє активації ксантинодегідрогенази. В організмі препарат перетворюється в різні нуклеотиди, які сприяють інтенсифікації синтезу білка.

**Показання до призначення:** ІХС, стенокардія, порушення серцевого ритму, хронічне легеневе серце, кардіоміопатії, уроджені та набуті вади серця, міокардити, глікозидна інтоксикація, гострий гепатит, хронічний гепатит, отруєння лікарськими речовинами, алкоголем. Препарат можна призначати для профілактики лейкопенії при радіоактивному опроміненні.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до інозіє Ф.

**Побічні ефекти:** в окремих випадках можуть виникнути свербіж, гіперемія шкіри, які потребують відміни препарату.

**Схеми призначення.** Середня добова доза при пероральному застосуванні становить 1200-2400 мг для дорослих масою 75-80 кг, яка ділиться на три приймання. При в/в введенні середньодобова доза – 400 мг.

**Форми випуску:** таблетки по 0,2 г; розчин для ін'єкцій в ампулах по 20 мл (0,4 г). Виробник – Roussel Morishita (Японія).

**Цито МАК.** Активна речовина – цитохром С. Гемопротейд цитохром С (виділений із серця коней) є каталізатором клітинного дихання, стимулює окисно-відновні реакції, зменшує гіпоксію тканин. Ефект настає через кілька хвилин після в/в введення та триває кілька годин.

**Показання до призначення:** ІХС, токсичні ураження міокарда, ХСН, порушення мозкового та периферичного кровообігу, ушкодження тканин після наркозу, дихальна недостатність, отруєння окисом вуглецю, снодійними та іншими токсичними речовинами.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до сироватки коней.

**Побічні ефекти:** при швидкому в/в введенні – підвищення температури тіла, озноб.

**Особливі вказівки:** хворим, які схильні до алергічних реакцій, проводять пробу з введенням 0,5-1,0 мл цитохрому С, розведеного у співвідношенні 1:10.

**Схеми призначення.** Розводять 10-100 мг препарату в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, вводять в/в краплинно зі швидкістю 30-40 крапель за 1 хв. В/м: 15 мг 1-2 рази на добу. Курс лікування – 10-14 днів. Всередину: 20 мг 4 рази на добу.

**Форма випуску:** суха речовина в ампулах по 0,015 г+0,9 % розчин натрію хлориду для розчинення, тб. 0,02. Виробник – Heinrich Mark (Німеччина).

**Мілдронат** є структурним аналогом  $\gamma$ -бутиробетаїну – попередника карнітину і гальмує його синтез. Знижуючи рівень карнітину і транспорт довголанцюжкових ацилів через клітинні мембрани, перешкоджає накопиченню активних форм недоокиснених жирних кислот. При ішемії попереджує порушення транспорту АТФ та активує гліколіз. При ГІМ запобігає поширенню некрозу тканин, скорочує період реабілітації. Покращує швидкість серцевого м'яза при СН, клітинний та гуморальний імунітет.

Підвищує вміст  $\gamma$ -бутиробетаїну, який має вазодилатуючі властивості.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується при прийманні всередину. Максимальна концентрація в плазмі спостерігається через 1-2 год. Період напіввиведення – 4-6 год.

**Показання до призначення:** ІМ, стенокардія, ХСН, порушення мозкового кровообігу, зниження розумової та фізичної працездатності, зокрема у спортсменів, прискорення реабілітаційного періоду після операцій.

**Протипоказання:** органічні ураження центральної нервової системи, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти:** диспепсія, збудження, тахікардія, гіпотензія, свербіж.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ефекти нітрогліцерину, серцевих глікозидів, дигідропіридинів,  $\beta$ -блокаторів та інших гіпотензивних і коронаролітичних засобів.

**Схеми призначення.** Всередину, в/м та в/в.

**Стабільна стенокардія:** всередину по 250 мг 3 рази на добу протягом 3-4 днів, далі – по 250 мг 2 рази на тиждень протягом 1-1,5 міс.

**Нестабільна стенокардія, ІМ:** в/в струминно по 500-1000 мг 1 раз на добу, далі – як при стабільній стенокардії.

**Кардіалгії:** всередину по 250 мг 2 рази на добу.

**Гострі порушення мозкового кровообігу:** в/в 500 мг 1 раз на добу, хронічні порушення – в/м 500 мг 1 раз на добу або всередину по 250 мг 1-3 рази на добу.

**Для підвищення працездатності:** всередину по 250 мг 4 рази на добу протягом 10-14 днів.

**Спортсменам:** Всередину по 500-1000 мг 2 рази на добу перед тренуванням у першій половині дня. Курс – перед змаганнями 14-21 день, у період змагань – 10-14 днів.

Випадки передозування не відомі.

**Форми випуску:** капсули по 250 мг; розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 мл. Виробник – Гріндекс (Латвія).

**Фосфобіон.** Міжнародна назва за INN – аденозинтрифосфат натрію. АТФ звільнює велику кількість енергії при розпаді на АДФ та неорганічний фосфат, яка використовується в скороченні м'язів. Покращує коронарний та церебральний кровообіг, має антиаритмічну дію.

**Показання до призначення:** ІХС, суправентрикулярні пароксизмальні тахікардії, міокардити, кардіоміопатії.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату.

**Побічні ефекти:** алергічні реакції (свербіж, гіперемія шкіри), загострення подагри.

**Схема призначення.** 1-3 ампули на добу в/м, в/в або внутрішньоартеріально протягом 10-15 днів.

**Форма випуску:** 1 % розчин в ампулах по 1 мл розчину. Виробник – Sicomed (Румунія).

**АТФ, АТФ-лонг** (див. розділ “Інші медикаментозні засоби, які використовуються для лікування аритмій”).

**Рибоксин.** Інозин (9 $\beta$ -D-рибофуранозилгіпоксантин – гіпоксантин-рибозид) відносять до лікарських речовин, які стимулюють метаболічні процеси. Рибоксин, попередник АТФ, стимулює синтез нуклеотидів, посилює активність деяких ферментів у циклі Кребса, проникаючи через мембрану клітин, підвищує енергетичне забезпечення міокарда.

**Показання до призначення:** ІХС, післяінфарктний період, аритмії, викликані передозуванням серцевих глікозидів, міокардіодистрофії, кардіоміопатії.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до рибоксину.

**Побічні ефекти:** свербіж, гіперемія шкіри, підвищення концентрації сечової кислоти в крові, що викликає загострення подагри. У таких випадках препарат необхідно відмінити.

**Схеми призначення.** Всередину до приймання їжі або в/в повільно, струминно або краплинно (40-60 крапель за 1 хв). Спочатку вводять 200 мг (10 мл 2 % розчину) 1 раз на добу, далі, при добрій переносимості, – до 400 мг (20 мл 2 % розчину) 1-2 рази на добу. Курс лікування – 10-15 днів. Струминне введення можливе при гострому порушенні серцевого ритму в разовій дозі 200-400 мг (10-20 мл 2 % розчину). При в/в краплинному введенні препарат розводять у 5 % розчині глюкози або ізотонічному розчині.

Добова доза при прийманні всередину – 0,6-2,4 г. У перші дні вона становить 0,6-0,8 г (по 0,2 г 3-4 рази на добу). При добрій переносимості дозу поступово збільшують від 1,2 до 2,4 г протягом 3-4 днів. Тривалість курсу лікування – від 4 тижнів до 1,5-3 місяців.

**Форми випуску:** таблетки по 0,2 та 0,4 г; 2 % розчин в ампулах по 5 і 10 мл.

#### Форми випуску та виробники рибоксину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Інозин INN	–	–
Рибоксин	тб. 0,2	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Рибоксин	амп. 2 % – 5,0; 2 % – 10,0	Фармак (Україна)
Рибоксин-Дарниця	тб. 0,2; амп. 2 % – 5,0	Дарниця (Україна)
Рибоксин-ЛХФЗ	тб. 0,4	Луганський ХФЗ (Україна)
Розчин рибоксину для ін'єкцій	амп. 2 % – 5,0	ICN Pharmaceuticals (США)
Рибоксин	тб., вкриті обол., 0,2	ICN Pharmaceuticals (США)
Розчин рибоксину для ін'єкцій	амп. 2 % – 10,0	Kalceks (Латвія)
Рибоксин	тб. 0,2; амп. 2 % – 5,0	Галичфарм (Україна)
Рибоксин	тб. 0,2; амп. 2 % – 5,0	Борисівський завод мед. препаратів (Росія)



**Токоферолу ацетат (вітамін Е).**  $\alpha$ -Токоферолу ацетат – активний антиоксидант. Гальмує вільнорадикальне окиснення ліпідів, посилене при багатьох захворюваннях, попереджує ушкодження клітинних структур вільними радикалами, бере активну участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гемуга та білків, обміні жирів та вуглеводів. При дефіциті вітаміну Е розвиваються дегенеративні зміни в міокарді.

**Фармакокінетика.** Після всмоктування в шлунково-кишковому тракті більша частина препарату потрапляє в лімфатичні судини. Повільно виводиться з жовчю, а у вигляді метаболітів – із сечею.

**Показання до призначення:** ІХС, гіпертонічна хвороба, міокардіодистрофії, м'язові дистрофії різної етіології, порушення менструального циклу, загроза переривання вагітності, склеродермія, периферичний ангіоспазм, атеросклероз судин нижніх кінцівок та ін.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до токоферолу ацетату.

**Побічні ефекти:** алергічні реакції (препарат необхідно відмінити), при передозуванні – діарея, біль в епігастральній ділянці.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Токоферолу ацетат не можна застосовувати одночасно з препаратами заліза, срібла, антикоагулянтами непрямої дії.

**Схема призначення.** У комплексній терапії серцево-судинних захворювань препарат призначають у дозі 50-100 мг 1-2 рази на добу. Тривалість курсу лікування – 1-2 тижні.

**Форми випуску:** капсули по 0,1; 0,2; 0,4; 0,25 г; драже по 0,1 і 0,15 г; ампули по 1 мл 30 % розчину; флакони по 20 мл 30 % розчину (краплі).

#### Лікарські форми та виробники токоферолу ацетату

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Біовіт віт. Е	капс. 0,07353 (100 мо)	Rhone-Poulenc Rorer (США-Франція)
Вітамін Е	капс. 0,2	Київський вітамінний завод (Україна)
Евіон	тб., вкриті обол., 0,1	Е. Merck (Німеччина)
Евітол	др. 0,1	KRKA (Словенія)
Сант-е-гал	др. 0,15	ICN Galenika (Югославія)
Токофарм	капс. 0,25	Balkanpharma (Болгарія)
Токоферолу ацетат	капс. 0,1; 0,2; краплі 30 % – 20 мл	Київський вітамінний завод (Україна)
Токоферолу ацетат	амп. 30 % – 1,0	Росія (Санкт-Петербург)
Токоферолу ацетат	капс. 0,1; 0,4	KRKA (Словенія)

**Тіотріазолін** – синтетичний кардіо- та гепатопротектор. Його фармакологічні властивості зумовлені антиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидною та імуномодулюючою діями. Тіотріазолін гальмує вільнорадикальне окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зменшує чутливість серцевого м'яза до впливу катехоламінів, попереджує прогресування СН, обмежує розміри ділянок некрозу та ішемії в міокарді. Крім цього, препа-

рат запобігає ушкодженню та загибелі гепатоцитів, зменшує поширеність централобулярних некрозів, активізує процеси репаративної регенерації.

**Показання до призначення:** ІХС, гострий Q-інфаркт, не Q-інфаркт міокарда, стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, післяінфарктний кардіосклероз, хронічний гепатит, печінкова недостатність у хворих, прооперованих з приводу механічної жовтяниці, жовчнокам'яна хвороба, цироз печінки.

**Протипоказання:** вагітність, обережно призначати хворим з нирковою недостатністю.

**Побічні ефекти:** тіотріазолін добре переноситься, при застосуванні всередину алергічні реакції не спостерігалися, при парентеральному введенні можуть виникати гіпертермія, висипка на шкірі (препарат необхідно відмінити).

**Особливі вказівки.** Тіотріазолін як кардіопротекторний засіб дозволяється поєднувати з нітратами, β-блокаторами та антагоністами кальцію.

**Схеми призначення.** При ГІМ, активному гепатиті, механічній жовтяниці (у післяопераційний період) тіотріазолін у перші 5 днів вводять в/м по 2 мл 2,5 % розчину (50 мг) 2-3 рази на добу або в/в повільно однократно 4 мл 2,5 % розчину (100 мг), або краплинно зі швидкістю 20-30 крапель за 1 хв (2 ампули 2,5 % розчину розчиняють у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). З 5-го по 20-й день захворювання призначають по 1 таблетці (100 мг) 3 рази на добу.

При стабільній стенокардії, післяінфарктному кардіосклерозі та хронічному гепатиті вводять в/м по 2 мл 1 % розчину 3 рази на добу. Курс лікування – 20-30 днів.

**Форми випуску:** 2,5 % розчин в ампулах по 2 мл; 1 % розчин в ампулах по 2 мл; очні краплі – 1 % розчин у флаконах по 5 мл.

#### Препарати та виробники тіотріазоліну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Thiotriazolinum INN	–	–
Тіотріазолін	Амп. 2,5 % – 2,0; Амп. 1 % – 2,0	Галичфарм (Україна)

## 6. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Гіпертонічна хвороба** (есенціальна гіпертензія, первинна гіпертензія) – це захворювання, яке проявляється підвищенням АТ при відсутності причини його збільшення та прогресуючим ураженням органів-мішеней (серця, мозку, нирок, судин).

**Симптоматична артеріальна гіпертензія** (вторинна) – це гіпертензія, причина якої може бути виявлена (порушення функції нирок, ендокринні зміни, порушення діяльності ЦНС, вплив медикаментів, ускладнення вагітності та ін.).

**Класифікація рівнів артеріальної гіпертензії** (ВООЗ/МТГ, 1999)

Категорія	САТ( мм рт. ст.)	ДАТ( мм рт. ст.)
Рівень АГ:		
– Оптимальний	<120	< 80
– нормальний	<130	< 85
– високий нормальний	130-139	85-89
АГ:		
1-й ступінь (м'яка АГ), підгрупа – межова	140-159 140-149	90-99 90-94
2-й ступінь (помірна АГ)	160-179	100-109
3-й ступінь (важка АГ)	≥180	≥110
Ізольована систолічна АГ, підгрупа – межова	≥140 140-149	<90 <90

*Примітка.* МТГ – Міжнародне товариство з гіпертензії.

САТ – систолічний артеріальний тиск.

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

**Класифікація стадій есенціальної гіпертензії** (витяг з доповіді комітету експертів ВООЗ та Міжнародного товариства з гіпертензії 1993 і 1996 рр.)

**I стадія**                      **Об'єктивні прояви ураження органів-мішеней відсутні**

**II стадія**                      Присутня як мінімум одна з нижченаведених ознак ураження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції:

- гіпертрофія лівого шлуночка (за даними рентгенологічного обстеження, ЕКГ або ЕхоКГ);
- генералізоване чи фокальне звуження судин сітківки;
- мікроальбумінурія, білок у сечі та/або незначне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові (1,2-2,0 мг/дл або 177 мкмоль/л);
- атеросклеротичні зміни (бляшки) за даними ультразвукового обстеження або ангіографії.

### *III стадія*

Крім ознак ураження органів-мішеней, є й клінічні прояви:  
*серце:*

- стенокардія;
- інфаркт міокарда;
- серцева недостатність;

*мозок:*

- інсульт;
- транзиторні порушення мозкового кровообігу;
- гіпертензивна енцефалопатія;
- судинні деменції;

*сітківка:*

- крововиливи або ексудати з набряком зорового нерва (або без нього);

*нирки:*

- креатинін у плазмі крові становить понад 2 мг/дл або 177 мкмоль/л;
- ниркова недостатність;

*судини:*

- розшаровуюча аневризма аорти;
- оклюзивні ураження артерій.

## **Класифікація артеріальної гіпертензії за етіологічною ознакою (В.З. Нетяженко, 1997)**

### **А. Есенціальна гіпертензія**

### **Б. Вторинні гіпертензії**

Причини:

#### 1) ліки або екзогенні речовини:

- гормональні протизаплідні засоби
- кортикостероїди
- лакриця, карбеноксилон
- кокаїн
- лікування інгібіторами моноамінооксидази на фоні приймання харчових продуктів, що містять тіамін

- нестероїдні протизапальні засоби
- еритропоетин

## **2) захворювання нирок:**

- *ниркові паренхіматозні захворювання:*
  - гострі гломерулонефрити
  - хронічні нефрити
  - хронічні пієлонефрити
  - обструктивні нефропатії
  - полікістоз нирок
- *захворювання сполучної тканини нирок:*
  - діабетична нефропатія
  - гідронефроз
  - уроджена гіпоплазія нирок
  - травми нирок
  - реноваскулярна гіпертензія
  - ренінсекретуючі пухлини
  - ренопривні гіпертензії
  - первинна затримка солі (синдроми Лиддла, Гордона)

## **3) ендокринні захворювання:**

- акромегалія
- гіпотиреоз
- гіпертиреоз
- гіперкальціємія
- хвороби надниркових залоз:
  - а) ураження кіркового шару:*
    - синдром Кушинга
    - первинний альдостеронізм
    - уроджена гіперплазія надниркових залоз
  - б) ураження мозкової речовини:*
    - феохромоцитома
    - хромафінні пухлини, розташовані поза наднирниковими залозами
    - ракова пухлина

## **4) коарктація аорти та аортити**

## **5) ускладнення вагітності**

## **6) неврологічні захворювання:**

- пухлини мозку
- енцефаліти
- респіраторний ацидоз
- апное під час сну
- тотальний параліч кінцівок
- гостра порфірія
- синдром Гієна-Барре

– підвищення внутрішньочерепного тиску

**7) артеріальні гіпертензії, індуковані хірургічним втручанням:**

– постопераційна гіпертензія.

**Основні патогенетичні механізми артеріальної гіпертензії**

(Є.П. Свіщенко, 2001)

Причини	Механізм участі в реалізації АГ	Вплив на серцево-судинну систему
1	2	3
Спадковість	Дефект клітинних мембран – підвищення концентрації натрію і кальцію в цитоплазмі. Підвищення здатності гладеньком'язових клітин судин до гіпертрофії та проліферації. Дефект системи кінінів	Підвищення тонуусу гладеньком'язових клітин. Порушення інотропної функції. Збільшення загального периферичного судинного опору. Порушення депресорної функції нирок
Нейрогенні механізми	Підвищення тонуусу симпатичної частини вегетативної нервової системи.  Збільшення допамінергічної активності в нирках	Збільшення ЧСС. Позитивна інотропна дія. Збільшення загального судинного периферичного опору. Збільшення венозного повернення крові. Зростання регіонарного опору ниркових артерій. Посилення реабсорбції натрію та води нирками
	Підвищення порога чутливості аортальних та синокаротидних рецепторів. Зменшення порога чутливості кардіопульмональних барорецепторів. Збільшення кількості $\beta$ -адренорецепторів (або зростання чутливості). Збільшення кількості (або чутливості) $\alpha$ -рецепторів	Зменшення гальмівного впливу ниркової системи на серцево-судинну систему. Посилення симпатичного впливу на нирки. Позитивна інотропна дія. Збільшення ЧСС. Збільшення загального периферичного опору. Збільшення венозного повернення крові
Порушення діяльності нирок	Збільшення секреції реніну. Недостатня активність системи кінінів. Недостатня активність синтезу простагландинів з вазодилатуючим ефектом. Посилення синтезу допаміну	Збільшення утворення ангіотензину II. Відсутність адекватної вазодилатації. Збільшення реабсорбції натрію та води нирками

Продовження табл.

1	2	3
Вплив гормональ- них та вазоактив- них речовин	Ангіотензин II	Підвищення загального периферичного опору. Позитивна інотропна дія. Збільшення венозного повернення крові. Посилення реабсорбції натрію. Посилення впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Стимуляція синтезу та звільнення альдостерону і вазопресину
	Альдостерон	Збільшення реабсорбції натрію, ОЦК. Підвищення загального периферичного опору
	Кініни	Зниження тонуусу резистивних судин. Збільшення виділення натрію і води нирками. Стимуляція симпатичної частини вегетативної нервової системи
	Простагландини з вазодилатуючим ефектом	Зниження тонуусу резистивних судин. Збільшення екскреції натрію і води. Збільшення ЧСС. Збільшення венозного повернення крові.
	Вазопресин	Збільшення реабсорбції води. Зниження порога чутливості барорецепторів
	Кортизол	Посилення впливу симпатичної частини вегетативної нервової системи. Посилення реабсорбції натрію
	Гіпоталамічний натрійуретичний фактор	Посилення екскреції натрію. Підвищення загального периферичного опору

## Класифікація гіпотензивних засобів

### I. Діуретики:

- тіазидові (*гідрохлортіазид*);
- тіазидоподібні (*хлорталідон, клопамід*);
- петльові (*фуросемід, етакринова кислота, торасемід*);

- діуретики з вазодилатуючими властивостями (*індапамід, арифонретард*);
- калієзберігаючі діуретики (*спіронолактон, тріамтерен, β-амілорид*).

## II. β-адреноблокатори:

- без вазодилатуючих властивостей:
- кардіоселективні (*бісопролол, метопролол та ін.*);
- неселективні (*пропранолол, надолол та ін.*);
- з вазодилатуючими властивостями:
- кардіоселективні (*небіволол, целіпролол та ін.*);
- неселективні (*піндолол, бопіндолол та ін.*);
- $\alpha_1$ - та  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями (*лабетолол, карведилол*).

## III. Антагоністи кальцієвих каналів:

- група дигідропіридинів (*ніфедипін, амлодипін, ісрадипін, фелодипін, нікардипін, нітрендипін*);
- група фенілалкіламінів (*верапаміл, галопаміл та ін.*);
- група бензодіазепінів (*дилтіазем*).

## IV. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (*каптоприл, еналаприл, лізиноприл, спіраприл та ін.*).

## V. Антагоністи рецепторів ангіотензиногену II (*лозартан, ірбесартан, валсартан та ін.*).

## VI. Блокатори $\alpha$ -адренергічних рецепторів (*празозин, доксазозин, фентоламін*).

## VII. Лікарські засоби з центральним механізмом дії:

- препарати з переважно центральним механізмом дії (агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів): *метилдопа, клофелін, гуанабенз, гуанфацин*;
- агоністи  $I_1$ -імідазолінових рецепторів (*моксонідин, рилменідин*);
- симпатолітики з центральною та периферичною діями (*резерпін, раунатин*);
- препарати переважно периферичної дії (*гуанетидин, ізобарин*) та гангліоблокатори (*пентамін, бензогексоній*)

## VIII. Вазодилататори (*гідралазин, натрію нітропрусид, діазоксид, міноксидил*).

## IX. Активатори калієвих каналів (*нікорандил*).

## X. Вазоактивні простагландини та стимулятори синтезу простагліну.

**При виборі антигіпертензивної терапії слід враховувати:**

1. Механізм підвищення артеріального тиску (гіперадренергічний, гіперреніновий, об'ємозалежний, кальціезалежний).
2. Рівень АТ (стадію гіпертонічної хвороби).
3. Здатність препарату впливати на ступінь гіпертрофії лівого шлуночка.
4. Вплив препарату на рівень холестерину ЛПНЩ.
5. Вік хворих.



6. Фізіологічний стан (вагітність, клімакс, післяопераційний період).
7. Супровідні захворювання.
8. Побічні ефекти антигіпертензивних препаратів.

## **Діуретики в лікуванні артеріальної гіпертензії**

### **Механізм антигіпертензивної дії діуретиків**

Відомо, що одним із механізмів підвищення АТ є затримка іонів  $\text{Na}^+$  і води в організмі, що спричиняє зростання загального ОЦК, тобто гіперволемію. Діуретики, збільшуючи екскрецію натрію із сечею, зменшують об'єм плазми та позаклітинної рідини, знижують ФВ лівого шлуночка. Через 6-8 тижнів спостерігають поступове зниження натрійуретичного ефекту та нормалізацію ФВ. Це пояснюється тим, що у відповідь на зменшення об'єму плазми та зниження АТ збільшується концентрація реніну та альдостерону в крові, які попереджують подальшу втрату рідини при призначенні діуретиків. У цих умовах гіпотензивний ефект діуретиків полягає в зменшенні периферичного опору судин, механізм якого не зовсім вивчений (оскільки цей процес проходить на фоні підвищеного рівня реніну). Ймовірно, зниження тону судин та периферичного опору можна пояснити зменшенням концентрації внутрішньоклітинного натрію та поступовим зростанням вмісту калію в судинній стінці. Незважаючи на підвищену активність ренін-ангіотензинової системи, судинний опір знижується як на периферії, так і в нирках.

Діуретики пропорційно знижують як систолічний, так і діастолічний тиск.

Слід також відмітити такі ефекти діуретиків, як зниження вмісту кальцію в гладеньком'язових клітинах артеріол (крім тіазидових) та підвищення активності калікреїн-кінінової системи, що сприяє зменшенню артеріальної гіпертензії.

Необхідно підкреслити, що для лікування гіпертонічної хвороби спеціально було створено нову групу препаратів – діуретики з вазодилатуючим ефектом, представником якої є індапамід (арифон).

### **Класифікація діуретиків**

Місце дії	Препарат (група)	Дія	Тривалість дії (год)
1	2	3	4
Початкова частина дистального відділу каналців	Гідрохлортіазид (тіазидний діуретик)	Помірна	12-18
	Хлорталідон (сульфаніламідний препарат)		24-72
	Ксипамід (похідна хлоробензаміду)		24

Продовження табл.

1	2	3	4
Товстий сегмент висхідної частини петлі Генле	Фуросемід (сульфаніламідний препарат)	Сильна	4-6
	Етакринова кислота (похідна феноксіоцтової кислоти)		12
	Буметанід (буфенокс)		4-6
	Торасемід (сульфаніламідний препарат)		12
	Піретанід		6-8
Кінцевий сегмент дистальних каналців нефрону та початкова частина збиральних трубок	Спіронолактон (конкурентний антагоніст альдостерону)	Слабка	8-12
	Тріамтерен (неконкурентний антагоніст альдостерону)		12
	Амілорид		12

Класифікацію діуретиків за місцем дії, показання до призначення, протипоказання, побічні ефекти, форми випуску та виробники див. у розділі "Лікування хронічної серцевої недостатності".

## Особливості клінічної фармакології тіазидових діуретиків як гіпотензивних засобів

Тіазидові діуретики вважають препаратами найбільш широкого використання для лікування артеріальної гіпертензії. Ця група ліків характеризується помірнішими діуретичним та натрійуретичним ефектами, ніж петльові діуретики. Д.В. Преображенський та Б.А. Сидоренко (1999) відмічають їх високу антигіпертензивну ефективність при малих дозах. Збільшення дози препаратів сприяє лиш незначному підвищенню антигіпертензивного ефекту та зростанню кількості побічних реакцій. Крім цього, тіазидові діуретики (на противагу петльовим та калієзберігаючим) зменшують екскрецію іонів  $Ca^{++}$  із сечею, що робить їх незамінними для лікування хворих з АГ та супровідним остеопорозом.

Необхідно відмітити, що діуретичний (а отже, і гіпотензивний) ефект тіазидових діуретиків значно знижується у хворих з хронічною нирковою недостатністю, тому призначати їх пацієнтам з порушенням функції нирок не слід.

Тіазидові діуретики можуть порушувати вуглеводний обмін, сприяти підвищенню рівнів глюкози в крові, тому їх, звичайно, не використовують у лікуванні артеріальної гіпертензії в пацієнтів з цукровим діабетом. Комбінація тіазидового діуретика з  $\beta$ -адреноблокатором ще більше посилює гіперглікемію. Лікування хворих з артеріальною гіпертензією тіазидовими діуретиками вимагає систематичного контролю за рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів, оскільки під їх впливом спостерігаються атерогенні зміни в ліпідному спектрі.

## Показання до призначення діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії

- затримка рідини, набряки, ознаки гіперволемії;
- похилий вік;
- хворі негроїдної раси;
- ізольована систолічна АГ;
- супровідна серцева недостатність (петльові, калієзберігаючі діуретики);
- супровідна ниркова недостатність (петльові діуретики);
- остеопороз;
- гіперальдостеронізм (спіронолактон);

**Гідрохлортіазид** – найбільш широко застосовують для лікування артеріальної гіпертензії. Часто використовують у поєднанні з іншими діуретиками, β-адреноблокаторами, симпатолітиками, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивна дія препарату починає проявлятися через 4 доби, а при використанні малих доз – через 3-4 тижні.

**Схеми призначення.** Лікування починають з дози 50 мг на добу (однократно вранці), через 2 тижні її зменшують до підтримуючої (12,5-25,0 мг на добу). При високій артеріальній гіпертензії гідрохлортіазид призначають на початку лікування по 180 мг 1 раз на добу (вранці).

Іноді діуретик можна призначати двічі на добу, але при однократному прийманні рідше спостерігається розвиток побічних ефектів (Г.А. Глезер, 1991).

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти, форми випуску та виробники** (див. розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

**Індапамід** – тiazидовий діуретик, представник нової генерації препаратів, які мають виражений вазодилатуючий ефект. Ця властивість пояснюється здатністю індапаміду сприяти синтезу судинорозширюючих простагландинів, знижувати чутливість судинної стінки до дії катехоламінів, блокувати кальцієві канали.

Проявляє діуретичний ефект при нирковій недостатності.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація в плазмі крові спостерігається через 2 год після перорального прийняття. Максимальний короточасний гіпотензивний ефект розвивається через 12 год після одноразового застосування та стійкий – через 12-16 тижнів систематичного лікування. Зв'язування з білками крові – 71-79 %. Метаболізується в печінці. Період напіввиведення – 14-18 год.

**Показання до призначення:** застосовують при різних стадіях гіпертонічної хвороби, лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет та при ураженні нирок.

**Протипоказання:** підвищена чутливість, печінкова, ниркова недостатність, порушення мозкового кровообігу.

**Побічні ефекти:** гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперурикемія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** При застосуванні із саліцилатами знижується гіпотензивний ефект. Можливий розвиток аритмій при одночасному призначенні з астемізолом, бепридиллом, еритроміцином, пентаміном. Не слід поєднувати з препаратами, які подовжують інтервал Q-T на ЕКГ. Посилює ефекти (і токсичність) серцевих глікозидів (спричиняє гіпокаліємію). Поєднання з інгібіторами АПФ на фоні гіпонатріємії може викликати гіпотензію.

**Схеми призначення.** Хворим призначають 1,25 мг 1 раз на добу, через 4 тижні, за необхідності, дозу збільшують до 2,5 мг 1 раз. Якщо гіпертонічна хвороба важкого перебігу, через 1-2 місяці дозу арифону підвищують до 5 мг 1 раз на добу. Повністю антигіпертензивна дія проявляється через 16 тижнів лікування.

**Форми випуску:** таблетки по 1,5; 2,5 та 5 мг; капсули по 0,0025 г.

**Арифон-ретард** – препарат пролонгованої дії. Діюча речовина міститься в спеціальному матриці – носії.

**Фармакокінетика.** Максимальної концентрації досягає через 12 год після перорального прийняття. Період напіввиведення – 14-24 години. Максимальний гіпотензивний ефект проявляється на 7-му добу лікування.

**Схема призначення.** Одна таблетка (0,0015 г) 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,0015 г.

#### Лікарські форми індапаміду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Indapamidun INN	–	–
Арифон	тб. 0,0025; 0,005	Servier (Франція)
Арифон	тб. 0,0025	Zorka-Pharma (Югославія)
Арифон-ретард	тб. 0,0015	Servier (Франція)
Індап	капс. 0,0025	Pro Med. CS Praha (Чеська Республіка)
Індопрес	тб. 0,0025	Борщагівський ХФЗ (Україна)
Лозол	тб. 0,0025	Rhone-Poulenc Rorer (Франція) ICN Pharmaceuticals (США)
Лескопрід	др. 0,0025	Zdravle (Югославія)

**Клопамід** – сульфаніламідний діуретик із середнім за силою та тривалістю ефектом.

**Фармакокінетика.** Має більш виражену натрійуретичну дію, ніж гідрохлортіазид. Діуретичний ефект проявляється через 1-3 год після прийняття препарату та продовжується 8-24 год. Підвищує тонус вен, у зв'язку з чим не викликає ортостатичної гіпотензії.

**Протипоказання до призначення:** гломерулонефрити, печінкова, ниркова недостатність, гіпокаліємія, хвороба Аддісона, гіпонатріємія, гіпохлоремія.

**Побічні ефекти:** нудота, блювання, аритмії, м'язова слабкість, гіперемія шкіри, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокальціємія, алергічні реакції.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює дію гіпотензивних препаратів, збільшує ризик розвитку інтоксикації серцевими глікозидами, знижує ефективність гіпоглікемічних засобів.

**Схема призначення.** 10-20 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,01 і 0,02 г.

#### Форми випуску клопаміду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Cloramidum INN	—	—
Бринальдикс	тб. 0,02	Egis (Угорщина)
Бринальдикс	тб. 0,01; 0,02	Bosnalijek (Боснія і Герцоговина)
Клопамід	тб. 0,02	Polfa (Польща)

**Хлорталідон (оксодолін, гігротон)** є препаратом, для якого характерний найтриваліший серед діуретиків ефект – 24-72 год.

**Схема призначення.** Для лікування артеріальної гіпертензії використовують у дозі 12,5-50,0 мг 1 раз на добу (див. також розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

**Метолазон (зароксолін, метенікс)** – на відміну від тіазидних діуретиків, ефективний у хворих зі зниженою клубочковою фільтрацією, крім випадків важкої ниркової недостатності.

**Показання до призначення, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп** (див. тіазидні діуретики).

**Схема призначення.** По 0,5-1,0-2,5 мг 1 раз на добу.

### Клінічна фармакологія петльових діуретиків як гіпотензивних засобів

У лікуванні артеріальної гіпертензії петльові діуретики мають менше значення порівняно з тіазидними. Вони широко використовуються для лікування гіпертонічних кризів, артеріальної гіпертензії в поєднанні з нирковою або серцевою недостатністю. Особливістю цих препаратів є наростання гіпотензивного ефекту при збільшенні дози (на противагу тіазидним діуретикам, які ефективні в малих дозах).

Наступною властивістю петльових діуретиків є здатність проявляти гіпотензивну (діуретичну) дію при нирковій недостатності, що дозволяє призначати їх хворим з нирковою патологією. Важливим клінічним ефектом да-

ної групи діуретиків є збільшення концентрації іонів  $Ca^{++}$  у сечі. Ця здатність обмежує їх використання хворими старечого віку, жінками у період менопаузи, при наявності клінічних ознак остеопорозу.

**Протипоказання, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп** (див. розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

При передозуванні (або тривалому використанні) можливий розвиток гіпокаліє- та гіпомagneмії.

Застосовують у хворих з артеріальною гіпертензією та резистентністю до тiazидових діуретиків.

**Фуросемід** – знижує АТ при важкій нирковій недостатності (дещо покращує клубочкову фільтрацію).

**Фармакокінетика.** Антигіпертензивний ефект настає швидко: через 30 хв при пероральному прийманні та через 5 хв – при в/в введенні. Тривалість дії – до 6 год.

**Схеми призначення.** Для лікування гіпертонічної хвороби звичайно призначають по 0,02-0,04 г 1 раз на добу. При супровідній СН дозу збільшують до 80 мг на добу. В разі поєданого призначення з іншими діуретиками застосовують 0,02 г 1-2 рази на добу (див. також розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

**Етакринова кислота** – для лікування артеріальної гіпертензії застосовують рідко. Гіпотензивний ефект зберігається до 10-12 год.

**Схема призначення.** По 25-100 мг 2 рази на добу (див. також розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

**Торасемід** – найкраще знижує систолічний АТ. Препарат тривалої дії.

**Фармакокінетика.** Початок гіпотензивної дії – через 1 год, максимум – через 2 год, тривалість – 24 год.

**Показання до призначення:** ізольована систолічна артеріальна гіпертензія в осіб похилого віку, артеріальна гіпертензія при хронічній нирковій недостатності.

**Схема призначення.** При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують малі дози: 2,5-5,0 мг 1 раз на добу (вони не викликають помітного збільшення діурезу, але значно знижують АТ) (див. також розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

## **Особливості клінічної фармакології калієзберігаючих діуретиків як гіпотензивних засобів**

Калієзберігаючі діуретики як самостійні засоби не використовують для лікування артеріальної гіпертензії у зв'язку з їх слабкою сечогінною дією. В основному їх застосовують у поєднанні з діуретиками інших груп (tiazидовими та петльовими) для попередження гіпокаліємії. Як монотерапію можна

використовувати для лікування ідіопатичного гіперальдостеронізму, спричиненого двобічною гіпертрофією кіркового шару надниркових залоз (Д.В. Преображенський, Б.А. Сидоренко, 1999).

**Спіронолактон** – має гіпотензивну дію, механізм якої проявляється в:  
– зменшенні чутливості серцево-судинної системи до впливу САС та РАС;  
– зниженні ОЦК (діуретична дія);  
– попередженні розвитку фіброзу міокарда, а отже, і прогресуванні його діастолічної дисфункції при артеріальній гіпертензії.

**Схеми призначення.** В.І. Метелиця (1995) рекомендує починати лікування з дози 50-100 мг (1 або 2 рази на добу) протягом 2-х тижнів. У період 3-4 тижнів її поступово збільшують до 200 мг на добу.

**Протипоказання, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп, форми випуску** (див. також розділ “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

#### Комбіновані препарати спіронолактону та інших діуретиків

Препарат	Склад (г)	Форма випуску	Виробник
Альдактон-сальтуцин	тб. Спіронолактон – 0,05 Бутизид – 0,005	тб.	Boehringer-Mannheim (Австрія)
Альдактон-сальтуцин-форте	тб. Спіронолактон – 0,1 Бутизид – 0,01	тб.	Boehringer-Mannheim (Австрія)

**Бутизид** – салуретик середньої сили, який посилює дію спіронолактону.

**Тріамтерен** – має слабшу, ніж спіронолактон, діуретичну дію. В основному призначають у поєднанні з тiazидними діуретиками. Посилює виведення  $\text{Na}^+$ , зменшує екскрецію  $\text{K}^+$  у дистальних канальцях.

**Фармакокінетика.** Швидко всмоктується. Діуретична дія після прийняття всередину проявляється через 15-20 хв, максимальний ефект – через 2-3 год та утримується 12 год.

**Протипоказання до призначення:** лікування препаратами калію, інгібіторами АПФ. При одночасному призначенні з індометацином може розвинути гостра ниркова недостатність.

**Побічні ефекти:** гіперкаліємія, нудота, блювання, підвищення рівня залишкового азоту, гіперурикемія, тромбоцитопенія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Небажане поєднання з глюкокортикоїдними та мінералокортикоїдними гормонами, НПЗЗ, проносними, алопуринолом, симпатоміметиками, естрогенами, протидіабетичними засобами.

**Схема призначення.** Застосовують у дозі 25-150 мг на добу як калієзберігаючий засіб.

**Форма випуску:** капсули по 0,05 та 0,1 г.

### Комбіновані препарати триамтерену та гідрохлортіазиду

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Апо-тріазид	триамтерен – 50 гідрохлортіазид – 25	тб.	Sun Ventures (Канада)
Веро-тріамтезид	триамтерен – 25 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	Верофарм (Росія)
Тріам-ко	триамтерен – 75 гідрохлортіазид – 50	тб.	Norton Healthcare (Великобританія)
Тріампур комполітум	триамтерен – 25 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	ASTA Medica (Німеччина)
Тріампур комполітум	триамтерен – 25 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	Arzneimittelwerk Dresden (Німеччина)
Фурезис комп.	триамтерен – 50 фуросемід – 40	тб.	Farmos (Фінляндія)

**Амілорид** – проявляє у 15 разів більш виражену калієзберігаючу дію порівняно зі спіронолактоном.

**Фармакокінетика.** Ефект починається через 2-4 год після початку приймання, тривалість – 24 год.

**Побічні ефекти:** нудота, висипка на шкірі, метеоризм, гіпонатріємія.

**Схема призначення.** 1 раз на добу в дозі 5-10 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 2,5 і 5 мг.

### Комбіновані препарати амілориду та гідрохлортіазиду

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Амілозид-Б	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Biogal (Угорщина)
Амітрид	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Dohme (Швейцарія)
Гемопрес	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Неморфарм (Югославія)
Ліморид	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Merpha (Швейцарія)
Модуретик	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Merck Sharp & Dohme (США)
Тіалорид	амілорид – 5 гідрохлортіазид – 50	тб.	Polpharma (Польща)



## **Використання $\beta$ -адреноблокаторів при лікуванні артеріальної гіпертензії**

### **Механізм антигіпертензивної дії $\beta$ -адреноблокаторів:**

- гальмування активності РАС (зменшення секреції реніну);
- гальмування активності САС (зменшення звільнення норадреналіну на закінченнях постгангліонарних симпатичних волокон);
- зменшення скоротливості міокарда, ФВ та ЧСС;
- зростання рівня передсердного натрійуретичного фактора;
- зниження вмісту іонізованого кальцію, що міститься всередині гладеньком'язових клітин судин;
- стимуляція синтезу простагландинів з вазодилатуючими властивостями;
- зменшення чутливості барорецепторів дуги аорти та каротидних синусів.

Використання  $\beta$ -блокаторів як гіпотензивних засобів має деякі відмінності від застосування цих же препаратів для лікування стенокардії:

- тривалість гіпотензивного ефекту значно переважає період напіввиведення, тому для лікування гіпертонічної хвороби часто достатньо одно- або дворазового приймання (це не стосується групи препаратів короткої дії);
- потрібно враховувати, що для максимального зниження АТ необхідні значно більші дози  $\beta$ -блокаторів, ніж для блокади  $\beta$ -рецепторів серця (а отже, для лікування стенокардії) та периферичних тканин.

## **Показання до призначення $\beta$ -адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії**

Молодий та середній вік хворих, супровідна ІХС (стенокардія, інфаркт міокарда), гіпертиреоз, ознаки гіперсимпатикотонії (тахікардія, високий пульсовий АТ, гіперкінетичний тип гемодинаміки, супровідні передсердна і шлуночкова екстрасистолії, тахікардії, мігрень, артеріальна гіпертензія перед операцією або після неї).

**Класифікація, протипоказання до призначення, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп** (див. розділ "Антиангінальні засоби").

## **Особливості фармакологічного впливу $\beta$ -адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії**

1. Зменшення маси міокарда та регрес гіпертрофії лівого шлуночка.
2. Зниження ризику розвитку мозкових інсультів.
3. Сповільнення розвитку СН.
4. Позитивний вплив на тривалість та якість життя.

$\beta$ -адреноблокатори, які використовують для тривалого лікування артеріальної гіпертензії, поділяють на 3 групи залежно від наявності в них вазодилатуючих властивостей:

**I група.  $\beta$ -адреноблокатори без вазодилатуючих властивостей:**

- а) неселективні (пропранолол, надолол, окспренолол та ін.);
- б)  $\beta_1$ -селективні (бісопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол та ін.).

**II група.  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями:**

- а) неселективні (піндолол, бопіндолол та ін.);
- б)  $\beta_1$ -селективні (небіволол, целіпролол та ін.).

**III група. Блокатори  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів з вазодилатуючими властивостями (лабетолол, карведилол).**

## ***$\beta$ -адреноблокатори без вазодилатуючих властивостей***

### **Неселективні**

**Пропранолол** – першим використовувався при лікуванні артеріальної гіпертензії.

**Фармакокінетика.** Тривалість гіпотензивної дії після одноразового прийняття всередину – 6-12 год. Гіпотензивний ефект стабілізується через 2 тижні лікування.

**Схеми призначення.** На початку лікування призначають по 40 мг 2 рази на добу, при відсутності достатнього гіпотензивного ефекту через тиждень дозу збільшують на 20 мг і доводять до ефективної (80-320 мг на добу). Добову дозу ділять на 4 прийоми. Капсули пропранололу тривалої дії призначають 1 раз на добу.

**Форми випуску** (див. розділ “Клінічна фармакологія  $\beta$ -адреноблокаторів”).

#### **Комбіновані препарати пропранололу**

Препарат	Склад (г)	Форма випуску	Виробник
Бетатіазид	пропранолол – 0,08 гідрохлортіазид – 0,0125 тріамтерен – 0,025	тб.	Henning (Німеччина)
Бетатіазид А	пропранолол – 0,08 гідрохлортіазид – 0,025	тб.	Henning (Німеччина)

**Надолол.** Тривалість гіпотензивного ефекту – 24 год, у зв'язку з чим його призначають 1 раз на добу.

**Фармакокінетика.** Погано розчиняється в ліпідах, тому не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а отже, викликає менше побічних ефектів з боку ЦНС. Період напіввиведення – 20-24 год.

**Схеми призначення.** Для лікування АГ спочатку призначають у дозі 80 мг на добу, збільшуючи її кожного тижня на 80 мг до отримання стійкого гіпотензивного ефекту. Середньотерапевтична доза – 180-240 мг 1 раз на добу.

#### Препарати надололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Nadololum INN	–	–
Бетадол	тб. 0,04; 0,08	Squibb (США)
Коргард	тб. 0,04; 0,08	Bristol-Myers Squibb (США)
Солдол	тб. 0,04; 0,08	Heyden (Німеччина)

#### Комбіновані препарати надололу та тiazидного діуретика

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску
Корзид	надолол – 40 бендрофлуметіазид – 5	тб.
Корзид	надолол – 80 бендрофлуметіазид – 5	тб.

**Оксспренолол** – знижує ступінь підвищення АТ у відповідь на фізичне навантаження.

**Фармакокінетика.** Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Гіпотензивний ефект розвивається через 8-10 год після прийняття всередину.

**Схеми призначення.** 40-60 мг (у два прийоми). При потребі дозу можна збільшити до 240-320 мг на добу.

**Форми випуску** (див. розділ “Клінічна фармакологія β-адреноблокаторів”).

#### Комбіновані препарати окспренололу

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску
Слоу-транзитензин	окспренолол – 160 хлорталідон – 20	тб.
Транзитензин	окспренолол – 80 хлорталідон – 10	тб.
Трепрес	окспренолол – 80 хлорталідон – 10 гідралазин – 25	тб.

**Тимолол** – не має внутрішньої симпатоміметичної активності. Широко використовується в очних краплях для лікування глаукоми.

**Схема призначення.** Для лікування АГ добову дозу 15-45 мг ділять на два прийоми.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005; 0,01; 0,02 г.

## Лікарські форми та виробники тимололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Timololum INN	—	—
Апо-тимол	тб. 0,005; 0,01; 0,02	Apotex (Канада)

## $\beta_1$ -селективні

**Бісопролол** – у дозах понад 20 мг кардіоселективність зменшується (блокує і  $\beta_2$ -адренорецептори). Практично не викликає синдрому “відміни”, відсутній негативний вплив на ліпідний та вуглеводний обміни.

**Фармакокінетика.** Має помірно виражену ліпофільність. Антигіпертензивний ефект при одноразовому прийманні всередину утримується 24 год.

**Схеми призначення.** При м'якій артеріальній гіпертензії можна призначати 2,5 мг на добу, при помірній – дозу збільшують до 5 мг, а при важкій – до 10 мг на добу.

## Комбіновані препарати бісопрололу

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску
Зіак	бісопрололу фумарат – 2,5 гідрохлортіазид – 6,25	тб.
Зіак	бісопрололу фумарат – 5 гідрохлортіазид – 6,25	тб.
Зіак	бісопрололу фумарат – 10 гідрохлортіазид – 6,25	тб.

(Див. розділ “Клінічна фармакологія  $\beta$ -адреноблокаторів”).

**Метопролол** – внаслідок “ефекту первинного проходження через печінку” лише 50 % прийнятої дози досягає системного кровообігу.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект триває близько 12 год при прийманні таблетованої форми випуску.

**Схеми призначення.** На початку лікування призначають по 50 мг 2 рази на добу або 100 мг 1 раз на добу. Через тиждень, при недостатньому гіпотензивному ефекті, дозу збільшують до 100 мг двічі на добу. Максимальна добова доза після поступового підвищення – 400 мг.

## Пролонговані та комбіновані препарати метопрололу при лікуванні артеріальної гіпертензії

Препарат	Склад (г)	Форма випуску	Схема призначення при АГ
1	2	3	4
Беталок-дурулес	метопролол тривалої дії – 0,2	тб.	0,05 1 раз на добу, поступово збільшуючи дозу до 0,1 або 0,2/д

1	2	3	4
Беталок ЗОК	метопрололу тартрат тривалої дії – 0,05	тб.	0,05 1 раз на добу, можна збільшити дозу до 0,1-0,2 1 раз на добу
Беталок ЗОК	метопрололу тартрат тривалої дії – 0,1	тб.	0,1 1 раз на добу, поступово, при необхідності, можна збільшити до 0,2 1 раз на добу
Топрол ХД	метопролол тривалої дії – 0,05; 0,1; 0,2	тб.	0,05 1 раз на добу, поступово збільшуючи до 0,1 або 0,2
Метопрес	метопролол – 0,1 гідрохлортіазид – 0,0125	тб.	1-4 рази на добу
Логімакс	тривалої дії метопролол – 0,05 фелодипін – 0,005	тб.	1 тб. 1-2 рази на добу

**Атенолол** – практично не викликає побічних ефектів з боку ЦНС.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект зберігається 24 год. Не погіршує нирковий кровообіг. При нирковій недостатності період напіввиведення (6-9 год) подовжується, зростає, відповідно, і тривалість гіпотензивного ефекту.

**Схеми призначення.** Починають лікування з дози 25 мг 2 рази на добу, поступово збільшуючи її до 100 або 200 мг 1 раз на добу (див. розділ “Клінічна фармакологія β-адреноблокаторів”).

#### Комбіновані препарати атенололу з діуретиками

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Атенол-Н	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	Brahma Drug Pvt (Індія)
Атенол-Н	атенолол – 50 хлорталідон – 12,5	тб.	Brahma Drug Pvt (Індія)
Атегексал-комполітум	атенолол – 50 хлорталідон – 12,5	тб.	Hexal (Німеччина)
Атегексал-комполітум	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	Hexal (Німеччина)
Калтен	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	Stuart (Великобританія)
Теноретик	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	ICN Pharma (Великобританія)
Теноретик	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	Astra Zeneca (Великобританія)
Тенорик	атенолол – 100 хлорталідон – 25	тб.	IPCA (Індія)
Тенорик	атенолол – 50 хлорталідон – 12,5	тб.	IPCA (Індія)

### Комбіновані препарати атенололу та антагоністів кальцію

Препарат	Склад (г)	Форма випуску	Виробник
Калбета	атенолол – 0,05 ніфедипін – 0,02	капс.	Torrent (Індія)
Стамло	атенолол – 0,05 амлодипін – 0,005	тб.	Dr. Reddy's Laboratories (Індія)

**Бетаксол** – відрізняється  $\beta_1$ -селективністю та надтривалою антигіпертензивною дією.

**Фармакокінетика.** Антигіпертензивна дія починає проявлятися через 2 тижні, а досягає максимуму через 4 тижні. Препарат призначають 1 раз на добу.

**Схеми призначення.** На початку лікування призначають по 10 мг на добу. Через 2 тижні дозу збільшують до 20 мг на добу. Максимальна добова доза – 30-40 мг (див. також розділ “Антиангінальні засоби”).

### ***$\beta$ -адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями***

#### **Неселективні**

**Піндолол** – вазодилатуючий ефект проявляється завдяки внутрішній симпатоміметичній активності переважно відносно  $\beta$ -рецепторів судин.

**Фармакокінетика.** Через 2 год після прийняття всередину досягається максимальна концентрація в крові. Період напіввиведення – 3-6 год. Гіпотензивний ефект зберігається 8 год. Із сечею виділяється 40 %.

**Схема призначення.** При артеріальній гіпертензії призначають у добовій дозі 10-40 мг. Кратність приймання – 3-4 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,015 г.

#### **Виробники піндололу**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Pindololum INN	–	–
Веспар	тб. 0,005; 0,01; 0,015	Cadila (Індія)
Віскен	тб. 0,005	Egis (Угорщина)
Віскен	тб. 0,001; 0,0025; 0,005; 0,015; тб. ретард – 0,02; амп. з пероральним розчином по 0,01	Sandos (Швейцарія)
Піндолол	тб. 0,015	Azzneimittel Chemische Tempelhof (Берлін, Німеччина)

### Комбіновані препарати піндололу

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Віскальдикс	піндолол – 10 клопамід – 5	тб.	Egis (Угорщина)
Віскальдикс	піндолол – 10 клопамід – 5	тб.	Sandos (Швейцарія)

**Бопіндолол** – після всмоктування в шлунково-кишковому тракті перетворюється у фармакологічно активний метаболіт.

**Фармакокінетика.** Біодоступність складає 60-70 %. Максимальна концентрація досягається через 2 год. Із сечею виводиться до 60 % препарату.

**Схема призначення.** 1 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза – 2 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 0,001 г.

### Лікарські форми бопіндололу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Bopindololum INN	–	–
Сандонорм	тб. 0,001	Egis (Угорщина)

### $\beta_1$ -селективні

**Небіволол** – кардіоселективність препарату найвища серед  $\beta$ -адреноблокаторів. Співвідношення  $\beta_1:\beta_2$  становить 293:1 (Є.П. Свіщенко та співавт., 2001).

**Фармакокінетика.** Препарат тривалої дії. Гіпотензивний ефект триває 50 год. Через 1 тиждень після лікування 38 % небівололу виводиться із сечею, решта – з калом.

**Схеми призначення.** Гіпотензивний ефект розвивається через 1-2 тижні. В основному призначають 0,005 г 1 раз на добу. Людям, старшим 65 років, призначають у дозі 2,5 мг на добу (див. також розділ “Антиангінальні засоби”).

**Целіпролол (селектол)** – нова генерація  $\beta$ -адреноблокаторів, які блокують  $\beta_1$ -адренорецептори при стимуляції  $\beta_2$ -адренорецепторів. Тобто ці медикаменти не викликають бронхоспазму, гіперліпемії та гіпоглікемії. Вважається одним із найбільш безпечних  $\beta$ -блокаторів, завдяки своїй амфотильності, може призначатись для лікування людям похилого віку та пацієнтам, які мають захворювання печінки або нирок (тоді активується виведення іншим шляхом).

**Фармакокінетика.** Є жиророзчинним (амфотільним) препаратом. Має такі два шляхи елімінації, як печінковий метаболізм та ниркова секреція. Від 40 до 60 % метаболізується в печінці, решта виводиться нирками.

**Схема призначення.** Добова доза – 200-500 мг (в 1-2 прийоми).

**Форма випуску:** таблетки по 0,1 і 0,2 г. Виробник – Lechiva (Чеська Республіка).

## **Блокатори $\alpha$ - та $\beta$ -адренорецепторів з вазодилатуючими властивостями**

**Лабеталол (абетол, альбетол, лабетол, трандат, трандол)** – особливістю препарату є наявність одночасно  $\alpha_1$ - та  $\beta$ -блокуючих властивостей. Блокадою  $\alpha_1$ -рецепторів пояснюється значний вазодилатуючий ефект цього представника нового класу антигіпертензивних препаратів, а  $\beta$ -блокада попереджує виникнення тахікардії у відповідь на зниження загального периферичного опору. Йому властива внутрішня симпатоміметична активність.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Гіпотензивний ефект розвивається через 0,3-2 год після прийняття всередину. Максимальний ефект – через 2-4 год. Тривалість гіпотензивного ефекту – 10-24 год. При в/в введенні гіпотензивна дія проявляється через 2-5 хв, її тривалість – 2-4 год. Період напіввиведення – 3-8 год. 30 % виводиться із сечею, решта – з калом.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, лікування гіпертонічних кризів, симптоматична артеріальна гіпертензія при феохромоцитомі.

### **Противпоказання:**

**абсолютні:** брадикардія, гіпотензія, кардіогенний шок, АВ- та СА-блокади;  
**відносні:** вагітність, тиреотоксикоз, систолічна та діастолічна шлуночкові дисфункції, цукровий діабет, обструктивні захворювання легень, порушення функції печінки, псоріаз.

### **Побічні ефекти:**

- **ураження шкіри:** алергічні дерматити, ексфолювативний дерматит, гіперпигментація шкіри;
- **порушення з боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, порушення функції печінки;
- **порушення функції ЦНС:** головний біль, депресія, неспокійний сон;
- **порушення з боку серцево-судинної системи:** ортостатична гіпотензія, синкопальні стани, брадикардія, АВ-блокади, прогресування СН.

**Схеми призначення.** Середньотерапевтична доза – 100 мг 3 рази на добу. При потребі її збільшують до 200-300 мг 3 рази на добу (1000 мг на добу). Максимальна добова доза – 2400 мг у 2 прийоми.

При гіпертонічному кризі вводять в/в повільно (за 2 хв) 2 мл 1 % розчину (20 мг). Введення цієї ж дози можна повторити через 10 хв. Ефективна доза для в/в введення в середньому становить 100-200 мг, максимальна – 300 мг.



**Форми випуску:** таблетки по 100 та 200 мг; ампули по 20 мл (100 мг лабетололу) та 1 % розчин в ампулах по 5 мл (50 мг).

**Карведилол** – крім  $\alpha_1$ - та  $\beta$ -блокуючих властивостей, має здатність часткового антагонізму відносно іонів кальцію. При артеріальній гіпертензії сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка.

**Фармакокінетика.** Після всмоктування в шлунково-кишковому тракті утворює метаболіти, яким притаманні  $\beta$ -блокуючий та слабкий  $\alpha$ -блокуючий ефекти. Один з них – 4-гідроксифенілкарведилол – за  $\beta$ -блокуючими властивостями в 13 разів переважає первинну лікарську речовину.

**Побічні ефекти:** характерним є “ефект першої дози” – значне зниження АТ при першому прийманні. Крім цього, пацієнтів можуть турбувати головний біль, напади стенокардії, висипка на шкірі, алергічні реакції, депресії та порушення сну, загострення псоріазу, зростання активності трансаміназ, лейкопенія та тромбоцитопенія.

**Схеми призначення.** При артеріальній гіпертензії протягом перших двох тижнів призначають по 12,5 мг 1 раз на добу. В наступні дні – по 25 мг. Збільшувати дозу слід 1 раз на 2 тижні. Максимальна добова доза – 50 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 6,25; 12,5 та 25 мг (див. розділ “Клінічна фармакологія  $\beta$ -адреноблокаторів”).

### **Поєднане призначення $\beta$ -адреноблокаторів з діуретиками при лікуванні артеріальної гіпертензії**

Враховуючи велику роль, яку відіграють два основних механізми підвищення АТ – зростання ОЦК та збільшення сили серцевих скорочень, комбіноване призначення діуретиків (які зменшують ОЦК) та  $\beta$ -блокаторів (що знижують силу серцевих скорочень) є доцільним та бажаним у багатьох хворих. Крім цього,  $\beta$ -блокатори можуть протидіяти зростанню плазмової активності реніну, що індукується діуретиками, та активності симпато-адреналової системи.

Діуретики ж, у свою чергу, попереджують виникнення набряків, зумовлених лівошлуночковою дисфункцією.

### **Найпоширеніші комбінації $\beta$ -адреноблокаторів та діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії**

$\beta$ -блокатор (г)		Діуретик (г)	
1		2	
Надолол	0,04	Бендрофлуметіазид	0,005
Надолол	0,08	Бендрофлуметіазид	0,005
Пропранолол	0,04	Гідрохлортіазид	0,00625
Пропранолол	0,08	Гідрохлортіазид	0,00625
Пропранолол	0,04	Гідрохлортіазид	0,025

1		2	
Пропранолол	0,08	Гідрохлортіазид	0,025
Метопролол	0,1	Гідрохлортіазид	0,05
Метопролол	0,1	Гідрохлортіазид	0,025
Метопролол	0,05	Гідрохлортіазид	0,0125
Метопролол	0,05	Гідрохлортіазид	0,00625
Атенолол	0,1	Хлорталідон	0,025
Атенолол	0,05	Хлорталідон	0,025
Атенолол	0,05	Хлорталідон	0,0125

## АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Антагоністи кальцієвих каналів вважаються препаратами першого покоління, які використовують як для монотерапії, так і для комбінованого лікування артеріальної гіпертензії. Слід відзначити підтвердженій у ході багатьох досліджень їх сприятливий вплив на зворотну гіпертрофію лівого шлуночка, що зменшує його діастолічну дисфункцію та ризик раптової коронарної смерті. Антагоністи кальцієвих каналів сповільнюють прогресуюче порушення функції нирок (значно зменшують протеїнурію), практично не викликають негативних змін з боку ЦНС (L-канали, які є в її нейронах у незначній кількості, перебувають у неактивному стані), таких, як загальмованість та депресія. Вони відрізняються між собою ступенем вираження впливу на судини. Ця так звана судинна селективність визначається співвідношенням сили їх ефекту на гладеньком'язові клітини судин до сили впливу на міокард:

$$\text{Судинна селективність} = \frac{\text{сила дії на гладеньком'язові клітини судин}}{\text{сила впливу на міокард}}$$

Для верапамілу, дилтіазему та ніфедипіну цей показник складає 3:1; 3:1 та 10:1 відповідно. Амлодипін, нітрендипін, нікардипін, фелодипін, ісрадипін – у 100 разів, а нізолдипін – у 1000 разів більш ефективно впливають на судини, ніж на кардіоміоцити.

Перевагою медикаментів з високою селективністю є можливість використання їх хворими із СН, оскільки судинорозширююча дія цих препаратів значно переважає над негативним інотропним ефектом, що сприяє зменшенню післянавантаження та покращанню роботи серця. Проте, з іншого боку, висока селективність та вазодилатація, яку вона викликає рефлекторно, активують симпато-адреналову систему, а отже, збільшують ЧСС. Вазодилатуючою дією пояснюють і такі негативні ефекти блокаторів кальцієвих каналів (особливо дигідропіридинів), як гіперемія шкіри, головний біль, запаморочення (Є.П. Свіщенко та співавт., 2001).

## **Механізм антигіпертензивної дії антагоністів кальцію**

Антагоністи кальцію мають такі механізми впливу при артеріальній гіпертензії:

- здатність викликати виражену вазодилатацію як наслідок блокування повільних кальцієвих каналів L-типу;
- зменшують серцевий викид при використанні верапамілу та дилтіазему, що пояснюється їх негативними хроно- та інотропною діями;
- впливають на ефекти гормонів та ендотеліальних факторів, що регулюють тонус судин (покращують виділення вазодилаторних речовин: оксиду азоту, простагліцину E, брадикінінів);
- зменшують реабсорбцію натрію в ниркових канальцях, що підвищує його екскрецію (натрійуретична дія) без суттєвої втрати калію;
- ймовірно, беруть участь у регуляції рівня реніну в плазмі крові, оскільки доведено, що процес вивільнення реніну юктагломерулярними клітинами контролюється потенціалозалежними кальцієвими каналами;
- покращують нирковий кровообіг, розширюючи переважно приносні артерії ниркових клубочків;
- пригнічують секрецію альдостерону, зумовлену впливом ангіотензину II, і надлишкове виділення інсуліну, який бере участь у патогенезі гіпертонічної хвороби, активуючи САС, викликаючи зростання реабсорбції натрію в нирках;
- зменшують ступінь гіпертрофії лівого шлуночка, що попереджує розвиток фатальних аритмій;
- підвищують знижений рівень іонізованого кальцію в плазмі крові, внаслідок цього зменшуються електрична нестабільність плазматичної мембрани та її чутливість до вазоконстрикторних впливів.

## **Клініко-фармакологічні особливості антагоністів кальцію при артеріальній гіпертензії**

Антагоністи кальцієвих каналів проявляють артеріолодилатуючий ефект, не впливаючи на тонус вен. Цим фактом пояснюється відсутність ортостатичної гіпотензії при їх застосуванні.

Препарати цієї групи ефективно знижують як систолічний, так і діастолічний АТ в умовах фізичного навантаження і в спокої, зменшують загальний периферичний опір судин.

Призначення дигідропіридинів I покоління хворим з артеріальною гіпертензією супроводжується зростанням ЧСС, що спричинило обмеження їх використання через підвищення ризику смерті або розвитку серцево-судинних ускладнень.

Експерти США не рекомендують застосовувати дигідропіридини першого покоління короткої дії для лікування гіпертонічних кризів сублінгвально,

оскільки вони, різко знижуючи АТ, можуть спровокувати розвиток ішемії міокарда, мозку або нирок. При гіпертонічних кризах короткодіючі ніфедипіни слід використовувати лише всередину.

Особливо важливо не застосовувати короткодіючі дигідропіридини для лікування артеріальної гіпертензії у хворих з ІХС, перенесеним ІМ, супровідними тахіаритміями.

Перевагу антагоністам кальцію при лікуванні АГ слід віддавати у таких випадках, як:

- ізольована систолічна гіпертензія;
- середній та похилий вік;
- цукровий діабет;
- дисліпідемія;
- ураження паренхіми нирок;
- стабільна стенокардія;
- суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія (верапаміл, дилтіазем);
- порушення периферичного кровообігу;
- перенесений ІМ без зубця Q (верапаміл, дилтіазем).

### **Похідні дигідропіридинів у лікуванні артеріальної гіпертензії**

У 1999 р. Комітет експертів ВООЗ та Міжнародне товариство з гіпертензії рекомендували при лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією використовувати в основному препарати тривалої дії та не застосовувати короткодіючі антагоністи кальцію.

**Ніфедипін** – тривалодіючі форми практично не викликають небажаних побічних ефектів.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину гіпотензивний ефект виникає через 0,5-1 год (таблетки по 10 мг) або 1 год (таблетки по 20 мг). Максимум гіпотензивної дії – через 2 год після прийняття, тривалість – 4-7 год.

Для систематичного лікування артеріальної гіпертензії на сучасному етапі використовують таблетки та капсули ніфедипіну тривалої і надтривалої дії.

**Адалат СЛ** – 1 таблетка препарату містить 20 мг ніфедипіну (5 мг ніфедипіну в формі, що швидко вивільнюється, та 15 мг препарату у вигляді речовини, яка вивільнюється повільно).

**Побічні ефекти:** головний біль, запаморочення, серцебиття, набряки гомілок, нудота, діарея. У чоловіків може розвиватись гінекомастія, яка повністю регресує після відміни препарату. Дуже рідко спостерігаються гіперглікемія, порушення зору, збільшення діурезу. Різке зниження АТ можливе у хворих, яким проводили гемодіаліз, при злюксісній артеріальній гіпертензії та гіповолемії (див. розділи “Лікарські засоби, які застосовують при серцево-судинних захворюваннях”, “Клінічна фармакологія антагоністів кальцію”).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Гіпотензивний ефект посилюється при одночасному застосуванні інших антигіпертензивних засобів. Не слід допускати одночасного внутрішньокорпорального або інфузійного введення адалату з  $\beta$ -блокаторами (можливий розвиток артеріальної гіпотензії, СН). Препарат підвищує концентрацію дигоксину. Протипоказане одночасне введення адалату та рифампіцину (останній послаблює ефекти ніфедипіну). Дилтіазем знижує кліренс адалату, при одночасному застосуванні необхідно зменшити дози обох препаратів. Дозу хінідину потрібно зменшити при сумісному його введенні з адалатом.

**Схеми призначення.** Починають лікування з 1 таблетки рапід-ретарду 2 рази на добу, за необхідності призначають 2 таблетки 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетка рапід-ретарду по 0,02 г. Виробник – Bayer (Німеччина).

**Осмо-Адалат** – забезпечує постійне поступове вивільнення ніфедипіну, підтримуючи стабільну концентрацію протягом 24 год. Активна речовина вивільнюється з постійною швидкістю через мембрану таблетки під впливом осмотичних процесів.

**Фармакокінетика.** Біодоступність – 40-60 %. При прийманні натще максимальна концентрація препарату в плазмі визначається через 30-60 хв, після їди – через 60-120 хв. Зв'язування з білками плазми – 94-99 %. Період напіввиведення – 2-4 год. Препарат виводиться у вигляді неактивних метаболітів. Кумуляція відсутня.

**Схеми призначення.** При артеріальній гіпертензії препарат слід призначати в дозі 30 мг 1 раз на добу. В разі важкого перебігу хвороби дозу можна збільшити до 120 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки з контрольованим вивільненням по 0,02; 0,03; 0,06 г. Виробник – Bayer (Німеччина).

**Фелодипін** – препарат другого покоління похідних дигідропіридинів, що не впливає на скоротливість міокарда та його провідну систему. Має натрійуретичну, а отже, і діуретичну дію.

**Фармакокінетика.** Після прийняття всередину майже повністю абсорбується. Біодоступність становить 20 %, характерним є “ефект першого проходження через печінку”. В крові максимальна концентрація спостерігається через 2,5-5 год, зв'язується з альбумінами плазми на 99 %. Період напіввиведення – 11-16 год. Біотрансформується в печінці з утворенням шести метаболітів. Виділяється в основному нирками (70 %), решта – з жовчю.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до похідних дигідропіридину, тахікардія.

**Побічні ефекти:** фелодипін найчастіше переноситься добре, в окремих випадках спостерігаються реакції, характерні для дигідропіридинів: почервоління обличчя, запаморочення, головний біль, гіпотензія, висипка на шкірі, набряки гомілок.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** При одночасному призначенні з інгібіторами печінкового мікосомального окиснення його концентрація в плазмі крові зростає (циметидин та ін.), а застосування разом з індукторами ферментів (барбітурати, карбамазепін) знижує рівень фелодипіну.

**Схеми призначення.** Початкова доза становить 5 мг 1 раз на добу. При високому АТ можна призначати 10 мг 1 раз на добу. Людям похилого віку – 2,5 мг на добу. Дозу збільшують поступово з інтервалом у 2 тижні.

**Форма випуску:** таблетки по 2,5; 5 та 10 мг.

#### Лікарські форми та виробники фелодипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Felodipinum INN	—	—
Плендил	тб. пролонг. 0,0025; 0,005; 0,01	Astra Jeneca (Великобританія)

#### Комбіновані препарати фелодипіну

Препарату	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Логімакс	фелодипін – 5 метопролол – 50	тб.	Astra Jeneca (Великобританія)
Логімакс	фелодипін – 10 метопролол – 100	тб.	Astra Jeneca (Великобританія)

**Ісрадипін** – антагоніст кальцію другого покоління.

**Фармакокінетика.** Препарат завдяки своїй ліпофільності проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виявляється в плазмі крові через 20 хв після перорального прийняття. Максимальна концентрація спостерігається через 2 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, первинна легенева гіпертензія.

**Протипоказання:** не призначають при вагітності, грудному вигодовуванні, порушенні функції печінки та нирок, дітям, обережність необхідна при СССВ та СН.

**Побічні ефекти** (див. дигідропіридини).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Цитохром Р-450, циметидин збільшують біодоступність ісрадипіну. При одночасному застосуванні цих ліків дозу ісрадипіну необхідно зменшити наполовину.

**Схеми призначення.** При м'якій та помірній артеріальній гіпертензії призначають по 0,0025 г (1 таблетка) 2 рази на добу. Зменшення АТ спостерігається вже протягом першого тижня, максимальний ефект – через 3-4 тижні. Можливе збільшення дози до 5 мг двічі на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,0025 г.

## Препарати та виробники ісрадипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Isradipinum INN	—	—
Ломір	тб. 0,0025	Sandos (Швейцарія)
Ісрадипін-ретард	тб. ретард 0,0025	Services (Швейцарія)

**Нікардипін** – зручний у використанні, оскільки має ін'єкційну та таблетовану форми випуску. Покращує мозковий кровообіг. Не впливає на синотріальну та атріовентрикулярну провідність.

**Фармакокінетика.** Біодоступність – 35 %. Максимальна концентрація в крові досягається через 1 год після прийняття звичайних лікарських форм та через 2-6 год при застосуванні форм зі сповільненим вивільненням активної речовини. Метаболізується в печінці з утворенням глюкуронідів, які виділяються із сечею (60 %) та калом (30-40 %). Тривалість гіпотензивного ефекту – 8 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, профілактика нападів стенокардії (у тому числі Принцметала).

**Протипоказання, побічні ефекти** (див. ніфедипін).

**Застереження.** Відміняти поступово. Дітям не призначати. Утриматись хворому від роботи, яка потребує значної уваги. Не приймати спиртних напоїв.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Потенціює гіпотензивний ефект інших препаратів, що знижують АТ. Солі кальцію зменшують ефективність. Не можна призначати одночасно з дизопірамідом та флекаїнідом (сумація негативних інотропних дій). Естрогени спричиняють затримку рідини в організмі та виникнення набряків, знижують гіпотензивний ефект. На 20-40 % зменшує концентрацію хінідину в плазмі. Рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін знижують силу гіпотензивної дії.

**Схеми призначення.** Лікування розпочинають з дози 20 мг 3 рази на добу. За необхідності її збільшують до 120 мг. При тривалому лікуванні можна призначати двічі на добу.

В/в вводять у вигляді безперервної інфузії зі швидкістю 5 мг/год. У разі потреби швидкого зниження АТ дозу можна збільшити до 15 мг/год (кожні 15 хв на 2,5 мг/год). Тривалість інфузії зі швидкістю 15 мг/год не повинна перевищувати 15 хв.

**Форми випуску:** драже, капсули короткої дії по 0,02 та 0,03 г нікардипіну. Їх призначають у добовій дозі 60-120 мг у 3 прийоми.

Капсули тривалої дії по 0,03; 0,045 та 0,06 г застосовують по 0,03 г 2 рази на добу, за необхідності – по 0,06 г 2 рази на добу.

### Лікарські форми та виробники нікардипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Nicardipinum INN	—	—
Баризин	др. 0,02; 0,04	Lek (Словенія)
Пердипін	тб. 0,01; 0,02; 0,1	Yamanouchi (Японія)

Також препарати нікардипіну випускають під назвами: **карден, нікардал, локсен.**

**Нітрендипін** – препарат другого покоління дигідропіридинового ряду тривалої дії.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується. Біодоступність – 60-70 %. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 1-2 год. У крові на 98 % зв'язується з білками. Метаболізується в печінці шляхом окиснення, утворює 4 метаболіти. Період напіввиведення становить 8-12 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання, побічні ефекти та взаємодія з препаратами інших груп** (див. ніфедипін, адалат).

**Схеми призначення.** Всередину по 20 мг вранці. Залежно від рівнів АТ дозу поступово збільшують до максимальної – 40 мг (20 мг 2 рази на добу) або зменшують до 10 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 20 мг.

### Форми випуску та виробники нітрендипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Nitrendipinum INN	—	—
Октадипін	тб. 0,02	ICN Pharmaceuticals (США)
Уніпрес	тб. 0,01; 0,02	KRKA (Словенія)
Нітрепін	тб. 0,01	Zdravle (Югославія)
Байпрес-міте	тб. 0,01	Bayer (Німеччина)
Байпрес	тб. 0,02	Bayer (Німеччина)
Октидипін	тб. 0,02	“Ай-Сі-Ен” Октябрь (Росія)

**Амлодипін** – представник третього покоління дигідропіридинів. Не проявляє негативного впливу на метаболічні процеси (ліпідограму, рівень цукру в крові). Безпечний у призначенні хворим на цукровий діабет, подагру, бронхіальну астму.

**Фармакокінетика.** Всмоктується повільно, але добре. Біодоступність – 60-65 % (властивий “ефект першого проходження через печінку”). З білками крові зв'язується на 97-98 %. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Період напіввиведення – 35-48 год. Не потребує корекції дози у хворих з порушенням видільної функції нирок та застійною СН. В осіб старечого віку зростає період напіввиведення. Проявляє поступову пролонговану дозу-



залежну дію, дилатуючи периферичні та коронарні артерії протягом доби. Незначно сповільнює атріовентрикулярну провідність. Ефект розвивається через 1-2 год після прийняття та триває 24 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, стабільна стенокардія напруги, безбольова ішемія міокарда, вазоспастична стенокардія, СН (I-II ФК).

**Противоказання:** стеноз аорти, гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією вихідного тракту, важка СН (III-IV ФК), гіпотонія, тахікардія, колапс, перший тиждень після ГІМ, порушення функції печінки.

**Побічні ефекти:** втомлюваність, сонливість, серцебиття, гіпотензія, нудота, запаморочення, алергічна висипка на шкірі, при тривалому застосуванні – парестезії та біль у кінцівках.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Сумісний з основними групами антигіпертензивних засобів (діуретики, інгібітори АПФ, β-блокатори), нітратами, нестероїдними протизапальними засобами, цукрознижуючими засобами.

**Схеми призначення.** При артеріальній гіпертензії призначають 5 мг на добу, в разі важкого перебігу хвороби дозу збільшують поступово по 2,5 мг 1 раз у 7-10 днів до максимальної – 10 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05 і 0,01 г.

#### Лікарські форми та виробники амлодипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Amlodipinum INN	—	—
Амловас	тб. 0,05; 0,01	Ronik Pharmaceutical laboratories (Індія)
Веро-амлодипін	тб. 0,05; 0,01	Верофарм (Росія)
Норваск	тб. 0,05; 0,01	Pfizer (США)
Нормодипін	тб. 0,05; 0,01	Gedeon Richter (Угорщина)
Стамло	тб. 0,05; 0,01	Dr. Reddy's Laboratories (Індія)

**Лацидипін** – не погіршує скоротливості міокарда та провідності. Препарат належить до третього покоління дигідропіридинів.

**Фармакокінетика.** Швидко і повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Але абсолютна біодоступність після прийняття першої дози – близько 10 % (“ефект першого проходження через печінку”). Максимальна концентрація досягається через 30-150 хв. Утворює 4 метаболіти. Виводиться нирками.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія (монотерапія та комбінування з іншими препаратами).

**Противоказання:** гіперчутливість, аортальний стеноз, вагітність та грудне вигодовування, перший місяць після ГІМ.

**Побічні ефекти:** погіршення настрою, почастищення нападів стенокардії, поліурія, судоми, гіперемія обличчя, зростання рівня лужної фосфатази, еритема, свербіж, слабкість, набряки гомілок, нудота.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Циметидин сповільнює виведення. Грейпфрутовий сік сповільнює метаболізм та біодоступність.

**Схеми призначення.** На початку лікування – всередину 1 мг на добу незалежно від приймання їжі. Повний терапевтичний ефект розвивається через 3-4 тижні регулярного застосування. Середньотерапевтична доза – 2-4 мг 1 раз на добу. За необхідності дозу збільшують до 6 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 2 та 4 мг.

#### Препарати та виробники лацидипіну

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Lacidipinum INN	–	–
Лаципіл	тб. 0,004; 0,001	Glaxo Wellcome (Великобританія)

При лікуванні гіпертонічної хвороби широке використання отримали представники похідних фенілалкіламінів (верапаміл, галопаміл) та бензодіазепінів (дилтіазем, клентіазем). Це так звані “брадикардитичні” антагоністи кальцієвих каналів, які мають негативні інотропну, хронотропну та дромотропну дії, тобто зменшують силу скорочень міокарда, знижують ЧСС та сповільнюють передсердно-шлуночкову провідність.

**Верапаміл** – при гіпертонічній хворобі сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка, зменшує вираження його діастолічної дисфункції, має антиагерогенну дію.

**Фармакокінетика.** При систематичному прийманні період напіввиведення зростає з 5 до 12 год, у зв'язку з чим підвищується ефективність препарату, а частота його приймань може бути зменшена до 2, а ретардних форм – і до 1 разу на добу.

Антигіпертензивна дія проявляється вже на першому тижні лікування, а стабільний ефект розвивається через 3-4 тижні систематичного застосування.

Верапаміл має натрійуретичну та діуретичну дії, збільшує нирковий кровообіг, покращує клубочкову фільтрацію у хворих з артеріальною гіпертензією, але при важкій нирковій недостатності дозу препарату зменшують. Нормальний рівень АТ верапаміл не знижує.

**Показання до призначення:** у таблетованій формі використовують для систематичного лікування артеріальної гіпертензії, в ін'єкційній – при гіпертонічних кризах.

**Протипоказання, побічні ефекти, форми випуску** (див. розділ “Клінічна фармакологія антагоністів кальцію”).

**Схеми призначення.** При артеріальній гіпертензії – 40-120 мг на добу у 2 прийоми. При важкій формі артеріальної гіпертензії – до 320 мг препарату короткої дії. Можлива комбінація з діуретиками. Верапаміл-ретард призначають у дозі 240-480 мг 1 раз на добу.

**Галопаміл** – селективний антагоніст кальцієвих каналів, який має гіпотензивну, антиаритмічну та антиангінальну дію.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, профілактика нападів стенокардії (особливо Принцметала), лікування та профілактика надшлуночкових аритмій.

**Протипоказання:** СССВ, виражена брадикардія, кардіогенний шок, атріовентрикулярна блокада II-III ст., синдром – WPW, гіпотензія, ХСН ІІБ-ІІІ ст., ГСН, виражені порушення функції печінки або нирок, вагітність, грудне вигодовування, дитячий вік, підвищена чутливість до галопамілу.

**Побічні ефекти:** атріовентрикулярні блокади, гіпотензія, загальмованість, втомлюваність, висипка на шкірі, брадикардія, синоатріальна блокада, ознаки СН, зростання активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток внутрішньопечінкового холестазу.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** При сумісному застосуванні з β-блокаторами, антиаритмічними засобами, інгаляційними анестетиками зростає ризик виникнення брадикардії, атріовентрикулярних блокад, СН, артеріальної гіпотензії.

**Схема призначення.** По 100 мг 2-4 рази на добу під час приймання їжі.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05 та 0,1 г.

**Дилтіазем** – за фармакологічними властивостями займає проміжне місце між ніфедипіном та верапамілом: за силою антигіпертензивного ефекту подібний до ніфедипіну (має менше побічних негативних ефектів), за антиаритмічною та антиангінальною діями – до верапамілу (має позитивний лікувальний ефект при суправентрикулярних екстрасистолах, антиішемічні властивості). Не впливає на нормальний рівень АТ. При артеріальній гіпертензії знижує як систолічний, так і діастолічний тиск. У разі тривалого застосування викликає регресію гіпертрофії лівого шлуночка.

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп, форми випуску** (див розділ “Клінічна фармакологія антагоністів кальцію”).

**Схеми призначення.** При артеріальній гіпертензії звичайні форми призначають, починаючи з 30 мг на добу (90 мг), поступово збільшуючи дозу до 360 мг. Перевагу необхідно віддавати пролонгованим формам, які призначають по 120 мг 2 рази на добу або 180 мг 1 раз на добу. При важкій артеріальній гіпертензії дозу збільшують до 240-360-720 мг на добу. Максимальна добова доза при лікуванні артеріальної гіпертензії – 720 мг.

### **Комбіноване застосування антагоністів кальцію з іншими антигіпертензивними препаратами**

Поеднане призначення кількох антигіпертензивних препаратів має за мету:

- досягти достатнього та стабільного зниження АТ (як систолічного, так і діастолічного);
- звести до мінімуму побічні ефекти, які виникають внаслідок призначення гіпотензивних засобів;
- попередити появу ускладнень артеріальної гіпертензії.

**Раціональним** вважають одночасне призначення:

- антагоністів кальцію з  $\beta$ -блокаторами дигідропіридинового ряду;
- антагоністів кальцію з інгібіторами АПФ.

**Нераціональною** є комбінація:

- антагоністів кальцію з діуретиками (відсутнє посилення гіпотензивного ефекту);
- антагоністів кальцію з  $\alpha$ -адреноблокаторами (ризик виникнення гіпотензії);
- антагоністів кальцію з  $\beta$ -блокаторами (верапаміл, галопаміл, дилтіазем, клентіазем – ризик виникнення синоатріальних та атріовентрикулярних блокад, гіпотензії);
- антагоністів кальцію з прямими вазодилататорами (ризик виникнення артеріальної гіпотензії);
- антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду з антагоністами кальцію групи фенілалкіламінів або бензодіазепінів (виникнення периферичних набряків у 30-40 % хворих).

## ІНГІБІТОРИ АПФ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*Механізм дії інгібіторів АПФ, класифікація, фармакологічні властивості, показання до призначення, протипоказання, взаємодія з препаратами інших груп, лікарські форми та виробники каптоприлу, еналаприлу, лізиноприлу, периндоприлу та фозиноприлу (див. розділ “Інгібітори АПФ в лікуванні серцевої недостатності”).*

Основним антигіпертензивним ефектом інгібіторів АПФ є гальмування перетворення неактивного ангіотензину I в речовину із сильною вазоконстрикторною дією – ангіотензин II. Гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ виражений тим більше, чим вища активність ренін-ангіотензинової системи у хворого.

Іншим механізмом гіпотензивної дії інгібіторів АПФ є попередження ними розпаду вазодилатуючих брадикінінів, які, у свою чергу, індукують звільнення трьох ендотелійрозслаблюючих факторів: оксиду азоту, простацикліну та ендотелійзалежного фактора.

Гальмування виділення ендотеліну-1 інгібіторами АПФ шляхом зниження рівня ангіотензину II також сприяє покращанню релаксаційних властивостей судин та зниженню АТ.

Важливими є властивості інгібіторів АПФ пригнічувати процес гіпертрофії гладеньком’язових клітин, знижувати синтез антидіуретичного гормо-

ну (вазопресину), гальмувати вазоконстрикторні ефекти симпато-адреналової системи, що також сприяє зниженню АТ.

Знижуючи загальний периферичний опір судин, інгібітори АПФ нормалізують як систолічний, так і діастолічний АТ у спокої та при фізичному навантаженні, не викликають тахікардії. Обмеження вживання солі ( $\text{Na}^+$ ) хворими в період лікування інгібіторами АПФ спричиняє зростання активності РАС і, як наслідок, підвищення ефективності цієї групи препаратів.

Великою перевагою даних медикаментів є відсутність негативного впливу на метаболізм глюкози та ліпідний обмін, що розширює показання до їх призначення хворим на цукровий діабет, ІХС, після перенесеного ІМ.

### **Показання до призначення**

– супровідна СН, поєднання артеріальної гіпертензії з ІХС, у тому числі з перенесеним ІМ, ренопаренхіматозна гіпертензія, супровідний цукровий діабет та діабетична нефропатія, гіпертрофія лівого шлуночка, розвиток негативних змін у показниках ліпідного обміну, зростання рівня сечової кислоти при лікуванні артеріальної гіпертензії  $\beta$ -блокаторами та діуретиками, безсимптомне порушення функції лівого шлуночка, поєднання артеріальної гіпертензії з хронічними обструктивними захворюваннями бронхів.

Лікування хворих з артеріальною гіпертензією інгібіторами АПФ рекомендують починати з невеликих доз, щоб попередити розвиток “ефекту першої дози” – гіпотензії.

**Каптоприл.** Активна речовина – каптоприл.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект починає розвиватись через 1 год і триває 6-12 год. Зв'язується з білками плазми на 25-31 %.

**Схеми призначення.** Починають лікування з 12,5 мг 2-3 рази на добу, за відсутності стабільного гіпотензивного ефекту дозу збільшують до 50-150 мг на добу (в 3 прийоми).

### **Комбіновані препарати каптоприлу**

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Капозид	каптоприл – 50 гідрохлортіазид – 25	тб.	Акрихін (Росія)
Капозид-25	каптоприл – 25 гідрохлортіазид – 25	тб.	Bristol-Myers Squibb Company (США)
Капозид-50	каптоприл – 50 гідрохлортіазид – 50	тб.	Bristol-Myers Squibb Company (США)
Капотіазид-КМП	каптоприл – 25 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	Київмедпрепарат (Україна)
Каптопрес-Дарниця	каптоприл – 50 гідрохлортіазид – 25	тб.	Дарниця (Україна)

**Існують і такі комбіновані препарати каптоприлу:**

- достурел (каптоприл – 25 мг, гідрохлортіазид – 12,5 мг) – фірма “Bros”;
- капокард-плюс (каптоприл – 25 мг, гідрохлортіазид – 12,5 мг) – фірма “Дар-Аль-Дава”;
- каптопрес-Н (каптоприл – 25 мг, гідрохлортіазид – 12,5 мг) – фірма “Specifar”.

**Еналаприл** – перший представник інгібіторів АПФ тривалої дії, промедикамент, який в організмі гідролізується в активний метаболіт еналаприлат. Ефективність препарату не залежить від віку, статі хворих та рівня реніну в плазмі крові.

**Фармакокінетика.** Максимальний гіпотензивний ефект спостерігається через 4-6 год, тривалість його – до 24 год, а за даними деяких авторів – і до 35 год. 70 % виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту.

**Схеми призначення.** Початкова доза – 2,5 мг 1 раз на добу всередину. За необхідності її поступово збільшують до 5 мг на добу, а при важкій артеріальній гіпертензії – до 20-40 мг на добу при 1-2-разовому прийманні. У разі одночасного призначення діуретика добова доза еналаприлу – 2,5 мг.

**Комбіновані препарати еналаприлу**

Препарат	Склад (мг)	Форма випуску	Виробник
Вазеретик	еналаприлу maleат – 10 гідрохлортіазид – 25	тб.	KRKA (Словенія)
Енап-Н	еналаприлу maleат – 10 гідрохлортіазид – 25	тб.	KRKA (Словенія)
Енап-НЛ	еналаприлу maleат – 10 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	KRKA (Словенія)
Енаприл-Н	еналаприлу maleат – 5 ідрохлортіазид – 12,5	тб.	Brahma Drug Pvt (Індія)
Енафрил	еналаприлу maleат – 10 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	Концерн “Стирол” (Україна)
Ко-ренітек	еналаприлу maleат – 20 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	Merck Sharp (Німеччина)
Ко-ренітек	еналаприлу maleат – 25 гідрохлортіазид – 10	тб.	Dohme (США, Швейцарія)
Реніприл	еналаприлу maleат – 10 гідрохлортіазид – 12,5	тб.	ICN Pharmaceuticals (США)

(Див. розділ “Лікування серцевої недостатності”).

## **Показання до призначення комбінованих препаратів (інгібітор АПФ+діуретик)**

- ознаки СН;
- ознаки гіпертензивної енцефалопатії;
- затримка рідини при легкому ступені ниркової недостатності (тіазидові діуретики можуть бути неефективними при помірній та важкій нирковій недостатності, якщо кліренс креатиніну – від 80 мл/хв і менше).

## **Протипоказання**

- ниркова недостатність помірного та важкого ступенів;
- порушення функції печінки (загроза печінкової коми);
- подагра;
- підвищена чутливість до складників препарату;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі;
- системний червоний вовчак (загострення хвороби при прийманні тіазидових діуретиків);
- хворі, які перебувають на гемодіалізі з приводу ниркової недостатності;
- вагітність (гіпотензія, гіпоплазія черепа у новонароджених);
- грудне вигодовування.

## **Взаємодія з препаратами інших груп**

У поєднанні з іншими гіпотензивними комбіновані препарати “інгібітор АПФ+діуретик” проявляють адитивну дію, тобто сумацію ефектів двох або більше препаратів.

Зменшення рівня  $K^+$  при лікуванні тіазидовими діуретиками компенсується інгібітором АПФ.

Поєднане призначення препаратів калію може спричинити гіперкаліємію.

## **Передозування**

Найбільш типовими ознаками передозування еналаприлу та його комбінованих з діуретиками форм є гіпотензія, ступор, блокада ренін-ангіотензинової системи.

Лікування: симптоматичне (промивання шлунка, наводнення, боротьба з гіпотензією), гемодіаліз.

**Спіраприл** – за хімічною будовою є дитіокетоновим похідним еналаприлу. Активний метаболіт – спіраприлат.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект після всмоктування проявляється вже через 1 год та продовжується до 24-40 год. Виведення препарату

здійснюється у 2 фази, тривалість яких – 2 та 40 год відповідно. Спіраприл на 89 % зв'язується з білками крові, виводиться із сечею (40 %) та калом (51 %). Період напіввиведення – 40 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:** ангіоневротичний набряк в анамнезі (особливо після лікування інгібіторами АПФ), дитячий вік, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, грудне вигодовування, гіпертрофічна кардіоміопатія, стан після трансплантації нирок, стеноз аорти та лівого атріовентрикулярного отвору, первинний альдостеронізм, декомпенсована СН. При проведенні хірургічних втручань може спричинити артеріальну гіпотензію.

**Побічні ефекти:** гіпотензія при першому прийманні (“ефект першої дози”), кашель, запаморочення, ангіоневротичний набряк, висипка на шкірі.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Надмірне зниження АТ при поєднаному призначенні з діуретиками. Рифампіцин знижує концентрацію спіраміцину на 30 %. Дигоксин не змінює його метаболізм.

**Схеми призначення.** Усім хворим спіраприл призначають у початковій дозі 3 мг (1/2 таблетки), яку приймають вранці. Якщо протягом 2-3 тижнів АТ не нормалізувався, то дозу збільшують до 6 мг на добу (1 таблетка). Підтримуюча доза, як правило, становить 6 мг на добу.

При важких порушеннях функції нирок (кліренс креатиніну – 10-30 мл/хв) призначають 3 мг спіраприлу вранці. Хворим з кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв даний препарат не призначають. При кліренсі креатиніну 30-60 мл/хв та у людей похилого віку не виникає необхідність у зменшенні дози.

**Особливі вказівки.** Перед початком лікування пацієнтів з порушенням водно-електролітного балансу (блювання, пронос) відновити дефіцит електролітів та рідини. Діуретики, призначені хворим напередодні, відмінити (загроза гіпотензії).

**Форма випуску:** таблетки по 6 мг.

#### Лікарські форми та виробники спіраприлу гідрохлориду

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Spiraprilum INN	–	–
Квадроприл	тб. 0,006	AWD Pharma, Pliva (Німеччина, Хорватія)
Квадроприл	тб. 0,006	АСТА Медика (Німеччина)

Існують і такі препарати спіраприлу гідрохлориду, як **ренпрес, сандо-прил**.

**Лізиноприл** – інгібітор АПФ тривалої дії, який не метаболізується в печінці, у зв'язку з чим його можна призначати для лікування артеріальної гіпертензії при гепатитах та цирозах (у тому числі алкогольного генезу). Є активним гідрофільним препаратом. Рідко викликає розвиток ортостатичної гіпотензії, не спричиняє синдрому “відміни” при раптовому припиненні лікування.



**Фармакокінетика.** Гіпотензивна дія спостерігається вже через 1 год та триває до 24 год. Незначно зв'язується з білками плазми крові (5-10 %).

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія при порушенні функції печінки, необхідність в одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та нестероїдних протизапальних засобів.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до лізиноприлу, ангіоневротичний набряк після прийняття інших інгібіторів АПФ, вагітність.

**Побічні ефекти:** кашель, нудота, блювання, діарея, ангіоневротичний набряк, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту (див. побічні ефекти інгібіторів АПФ у розділі "Лікування хронічної серцевої недостатності").

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Лізиноприл зменшує ефект салуретиків. При поєднаному застосуванні з калієзберігальними діуретиками розвивається гіперкаліємія. Діуретики відмінюють за 3 дні до призначення лізиноприлу.

**Схеми призначення.** Початкова доза становить 10 мг на добу. Максимальний гіпотензивний ефект розвивається через 2-4 тижні систематичного лікування. У разі необхідності дозу збільшують до 20-40 мг на добу. Приймають 1 раз на добу.

При нирковій недостатності середнього ступеня важкості (креатинін у крові – 300 мкмоль/л) початкова доза не повинна перевищувати 5 мг на добу, при важкій нирковій недостатності (креатинін у крові – понад 300 мкмоль/л, гемодіаліз) вона становить 2,5 мг, а надалі – не більше 40 мг на добу. Максимальна добова доза – 80 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 0,0025; 0,005; 0,02; 0,01 г (див. розділ "Лікування хронічної серцевої недостатності").

#### Комбінований препарат лізиноприлу

Препарат	Склад (мг)
Ацеркомп	лізиноприл – 20,8 гідрохлортіазид – 12,5

**Цилазаприл** – пролонгований інгібітор АПФ. За силою та тривалістю ефекту переважає каптоприл і еналаприл. Належить до ліпофільних проліків, в організмі перетворюється в активну речовину – цилазоприлат.

**Фармакокінетика.** Антигіпертензивна дія проявляється вже протягом першої години після прийняття, досягає максимуму через 3-7 год та триває 24 год. Період напіввиведення – 8-24 год. У хворих старшого віку концентрація в крові зростає на 40 %.

**Показання до призначення:** симптоматична артеріальна гіпертензія, реноваскулярна артеріальна гіпертензія, ХСН (у комбінації з діуретиками або дигоксином).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до цилазаприлу (див. також протипоказання, характерні для інгібіторів АПФ).

**Побічні ефекти:** найчастіше виникають головний біль та запаморочення, рідше – кашель, гіпотензія, диспепсія (2 %). У деяких випадках може розвинути набряк Квінке, підвищитись рівень креатиніну (здебільшого у хворих з хронічною нирковою недостатністю). Імовірно є розвиток гіпотензії при попередньому або одночасному застосуванні діуретиків.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Сумація ефектів при комбінованому призначенні з іншими гіпотензивними засобами. Фуросемід, дигоксин, тіазидові діуретики, нітрати, пероральні діабетичні засоби не впливають на фармакокінетику цилазаприлу.

**Схеми призначення.** Лікування гіпертензії починають з дози 2,5 мг 1 раз на добу. Через тиждень за необхідності її можна збільшити до 5 мг 1 раз на добу. Якщо і цього буває недостатньо, то до цилазаприлу додають салуретик у мінімальній дозі.

Максимальна добова доза – 5 мг.

При реноваскулярній симптоматичній артеріальній гіпертензії лікування починають з дози 0,25-0,50 мг на добу.

Людям похилого віку призначають спочатку 0,5 мг на добу, а підтримуюча доза становить 1,0-2,5 мг 1 раз на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,5; 1; 2,5; 5 мг.

#### Форми випуску цилазаприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Cilazaprilum INN	—	—
Інхібейс	тб., вкриті обол., 0,001; 0,0025; 0,005	Roche (Швейцарія)
Прилазид	тб. 0,0025	ICN Galenika (Югославія)

Існує комбінована форма цилазаприлу з діуретиком – **динорм-плюс:** цилазаприл – 0,005 г+гідрохлортіазид – 0,0125 г.

**Беназеприл** – ліпофільний промедикамент з переважно нирковою елімінацією. Активна речовина – беназеприлат.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект розвивається через 1 год після застосування та утримується протягом доби. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через тиждень лікування. Період напіввиведення – 21-22 год, зв'язування з білками плазми – на 95-97 %.

Гіпотензивний ефект не залежить від раси людини. При раптовому припиненні приймання синдром “відміни” не розвивається.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Противпоказання:** підвищена чутливість до беназеприлу, а також загальні протипоказання до призначення інгібіторів АПФ.

**Побічні ефекти:** тахікардія, периферичні набряки, кашель, міалгія, риніт, фарингіт, діарея, підвищена збудливість або сонливість, метеоризм, арте-

ріальна гіпотензія, підвищення рівня креатиніну в людей із захворюваннями нирок.

**Схеми призначення.** 10 мг на добу – початкова доза. При недостатньому зниженні АТ – 20 мг (в 1-2 прийоми). Максимальна добова доза – 40 мг. Хворим з порушеною функцією нирок призначають у дозі 5 мг на добу, в разі необхідності її поступово збільшують до ефективної.

**Форма випуску:** таблетки по 5; 10; 20 та 40 мг.

#### Лікарські форми та виробники беназеприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Benazeprilum INN	–	–
Беназеприл	тб. 0,005; 0,01; 0,02; 0,04	Ciba-Geigy (Швейцарія)

Також препарат беназеприлу випускають під торговою назвою **лотензин** у таблетках по 0,005; 0,01; 0,02; 0,04 г.

**Квінаприл** – належить до групи ліпофільних проліків, після всмоктування перетворюється в активну речовину – квінаприлат.

**Фармакокінетика.** Біодоступність – до 50 %. Період напіввиведення – 2-3 год. Основний шлях елімінації – нирковий. Тривалість гіпотензивного ефекту – 15-20 год.

**Схеми призначення.** Хворим з м'якою та помірною гіпертензією призначають 10 мг 1 раз на добу, поступово збільшуючи дозу кожних два тижні до 80 мг (по 40 мг 2 рази на добу).

**Форма випуску:** таблетки по 5, 10, 20 та 40 мг.

#### Препарати та виробники квінаприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Quinaprilum INN	–	–
Аккупро-5	тб. 0,005	Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Аккупро-10	тб. 0,01	Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Аккупро-20	тб. 0,02	Godecke/Parke-Davis (Німеччина)
Аккупро	тб., вкриті обол., 0,005; 0,01; 0,02	Pfizer (США)

**Аккуретик** – комбінований препарат квінаприлу (10 мг) і гідрохлортиазиду (12,5 мг). Виробник – Parke-Davis.

**Моексиприл** – ліпофільний промедикамент з двома основними шляхами виведення: печінкою (50 %) та нирками (50 %). Його призначають 1 раз на добу. Тривалість гіпотензивного ефекту – 24 год.

**Фармакокінетика.** Максимальне зниження АТ спостерігається через 4-6 год після прийняття. Після всмоктування перетворюється в активну речовину – моексиприлат, який на 70 % зв'язується з білками крові.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання, побічні ефекти, взаємодія з препаратами інших груп** (див. інгібітори АПФ у розділі “Лікування хронічної серцевої недостатності”).

**Схеми призначення.** Середньотерапевтична доза – 7,5 мг 1 раз на добу. При важкому перебізі артеріальної гіпертензії – 15 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза – 30 мг.

Хворим, які приймають інші гіпотензивні препарати (особливо дигідропіридини), та при порушенні функції нирок лікування слід починати з 3,75 мг моексиприлу на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 7,5 та 15 мг.

#### Лікарські форми та виробники моексиприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Моексиприлум INN	тб. 0,0075; 0,015	–
Моекс-7,5	тб., вкриті обол., 0,0075	Schwarz Pharma (Німеччина)
Моекс-15	тб., вкриті обол., 0,015	Schwarz Pharma (Німеччина)

**Периндоприл** – ліпофільний промедикамент.

**Фармакокінетика.** Максимальна концентрація спостерігається через 1 год після прийняття таблеток. Трансформується в активну речовину – периндоприлат. Період напіввиведення препарату – 1 год, а його метаболіту – 25 год. При зниженій функції нирок та в осіб похилого віку він може зростати до 120 год.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, застійна СН.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до периндоприлу.

**Побічні ефекти:** при дегідратації, гіпонатріємії – високий ризик розвитку артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Дозволяється поєднувати з дигоксином. Антигіпертензивні засоби, нейролептики та трициклічні антидепресанти посилюють гіпотензію.

**Схеми призначення.** Пацієнти повинні приймати 4 мг 1 раз на добу (вранці). За відсутності ефекту через місяць лікування дозу збільшують до 8 мг на добу. До призначення периндоприлу слід відмінити діуретики, а лікування таких хворих розпочинати з 2 мг препарату на добу. Таку ж дозу потрібно призначати і пацієнтам похилого віку та при порушенні функції нирок.

**Форма випуску:** таблетки по 2 та 4 мг.

#### Форми випуску та виробники периндоприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Perindoprilum INN	–	–
Коверекс	тб. 0,004	Egis (Угорщина)
Престаріум	тб. 0,002; 0,004	Servier (Франція)

**Раміприл** – ліпофільний промедикамент з двома основними шляхами виведення: нирками (60 %) та печінкою (40 %). Метаболізується, перетворюючись в активну речовину – раміприлат.

**Фармакокінетика.** Після одноразового прийняття гіпотензивний ефект досягає максимуму через 3-6 год та триває 24 год. Систематичне лікування стабілізує АТ через 3-4 тижні. Не викликає синдрому “відміни”. Захворювання печінки спричиняють сповільнену трансформацію раміприлу в раміприлат.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, післяінфарктна СН, застійна СН, діабетична нефропатія.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до раміприлу, стан після пересадки нирки, проведення гемодіалізу, захворювання печінки, печінкова недостатність.

**Побічні ефекти:** гіпотензія, тахікардія, стенокардія, ГІМ, інсульт, порушення функції нирок (навіть гостра ниркова недостатність), протеїнурія, кашель, гепатит, холестатична жовтяниця, печінкова недостатність, панкреатит, депресія, погіршення слуху, зору, носові кровотечі, імпотенція, збільшення маси тіла, підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові.

**Застереження:** під час лікування систематично контролювати кількість лейкоцитів, гемоглобін, креатинін, калій та печінкові ферменти в крові.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилення цукрознижувального ефекту при одночасному застосуванні з пероральними цукрознижувальними препаратами. Різко потенціює ефекти алкоголю. При сумісному призначенні з імунодепресантами, цитостатиками, алопуринолом можливий розвиток лейкопенії.

**Передозування:** артеріальна гіпотензія, брадикардія, шок, гостра ниркова недостатність.

**Лікування передозування.** В/в введення ізотонічного розчину хлориду натрію, сорбентів (полісорб), антацидів (зв’язують препарат), катехоламінів, при стійкій брадикардії – встановлення штучного водія ритму.

**Схеми призначення.** Початкова доза звичайно становить 2,5 мг 1 раз на добу (вранці). За нестабільного гіпотензивного ефекту її поступово збільшують кожні 2-3 тижні до ефективної. Максимальна добова доза – 10 мг, підтримуюча – 2,5-5,0 мг. Деякі хворі краще переносять дворазове приймання.

Пацієнтам з порушеною функцією нирок та людям старшого віку призначають 1,25 мг, після перенесеного ІМ – по 2,5 мг раміприлу 2 рази на добу.

**Форма випуску:** капсули по 1,25; 2,5; 5 та 10 мг.

#### Лікарські форми та виробники раміприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Ramiprilum INN	–	–
Корприл	капс. 0,00125; 0,0025; 0,005	Ranbaxy (Індія)
Тритаце	капс. 0,00125; 0,0025; 0,005; 0,01	Hoechst Ltd. (Німеччина)

**Трандолаприл** – інгібітор АПФ з переважно печінковою елімінацією (60-70 %).

**Фармакокінетика.** Гіпотензивний ефект починається через 1 год та триває 24 год. Період напіввиведення – 18-24 год, у хворих із захворюваннями печінки продовжується до 100 год. Промедикамент в організмі перетворюється в трандолаприлат.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Противоказання:** стан після трансплантації нирки, хворі, які перебувають на гемодіалізі, а також загальні для інгібіторів АПФ протипоказання до призначення.

**Побічні ефекти:** значна гіпотензія, тахікардія, аритмії, бронхоспазм, диспепсичні розлади, алопеція, посилення спазму периферичних судин, депресія, порушення зору, еритропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, кровотечі.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Значно посилюється гіпотензивний ефект при поєднанні з діуретиками, антагоністами кальцію та β-блокаторами.

**Схеми призначення.** Лікування хворих з ознаками печінкової або ниркової недостатності починають з дози 0,5 мг вранці. В інших випадках початкова доза – 2 мг 1 раз на добу, в разі важкої артеріальної гіпертензії призначають 4-8 мг трандолаприлу 1 раз на добу.

**Форма випуску:** капсули по 0,5; 1,0; 2,0 мг.

#### Форми випуску та виробники трандолаприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Trandolaprilum INN	–	–
Гоптен	капс. 0,0005; 0,001; 0,002	Knoll (Німеччина)

Трандоприл випускають також під назвою **одрик**.

**Фозиноприл** – належить до ліпофільних проліків з двома основними шляхами виведення (печінка і нирки – 50 і 50 %).

**Фармакокінетика.** Зниження АТ спостерігається вже через 1 год після застосування та утримується протягом доби. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, внаслідок чого не викликає побічних ефектів з боку ЦНС (депресій, загальмованості, зниження уваги). При ураженні печінки препарат компенсаторно виділяється нирками і навпаки.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія, ХСН.

**Противоказання:** підвищена чутливість до фозиноприлу, а також протипоказання, характерні для інгібіторів АПФ.

**Побічні ефекти:**

- з боку сечовидільної системи: зростання рівня креатиніну та сечовини;
- з боку шлунково-кишкового тракту: підвищення активності печінкових трансаміназ, диспепсичні розлади, гострий панкреатит;

- з боку дихальної системи: кашель, бронхоспазм, фарингіти;
- з боку серцево-судинної системи: гіпотензія, аритмії; алергічні реакції (висипка на шкірі), ангіоневротичний набряк, артралгії, міалгії, фотосенсибілізація.

За 2-3 дні до початку лікування з метою попередження розвитку гіпотензії необхідно відмінити діуретики.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ефекти інших гіпотензивних засобів.

**Схеми призначення.** 10 мг 1 раз на добу. В разі необхідності дозу збільшують до 40 мг на добу. При нирковій недостатності дозу не зменшують, оскільки печінкове виведення повністю компенсує екскрецію.

**Форма випуску:** таблетки по 0,005; 0,01 та 0,02 г.

#### Лікарські форми та виробники фозиноприлу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Fosinoprilum INN	—	—
Моноприл	тб. 0,01; 0,02	Bristol-Myers Squibb (США)

#### Порівняльна характеристика інгібіторів АПФ

Препарат	Квадроприл	Фозиноприл	Трандолаприл	Лізиноприл	Еналаприл	Периндоприл	Беназеприл	Раміприл	Цилазаприл	Квінаприл	Каптоприл
Дія	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Переносимість	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Нейтральність відносно метаболізму	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Подвійний шлях виведення	+	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
Зниження рівня фібриногену	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Зручність дозування	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Період напіввиведення (год)	30	12	20	13	11	9	21	12	4	3	2

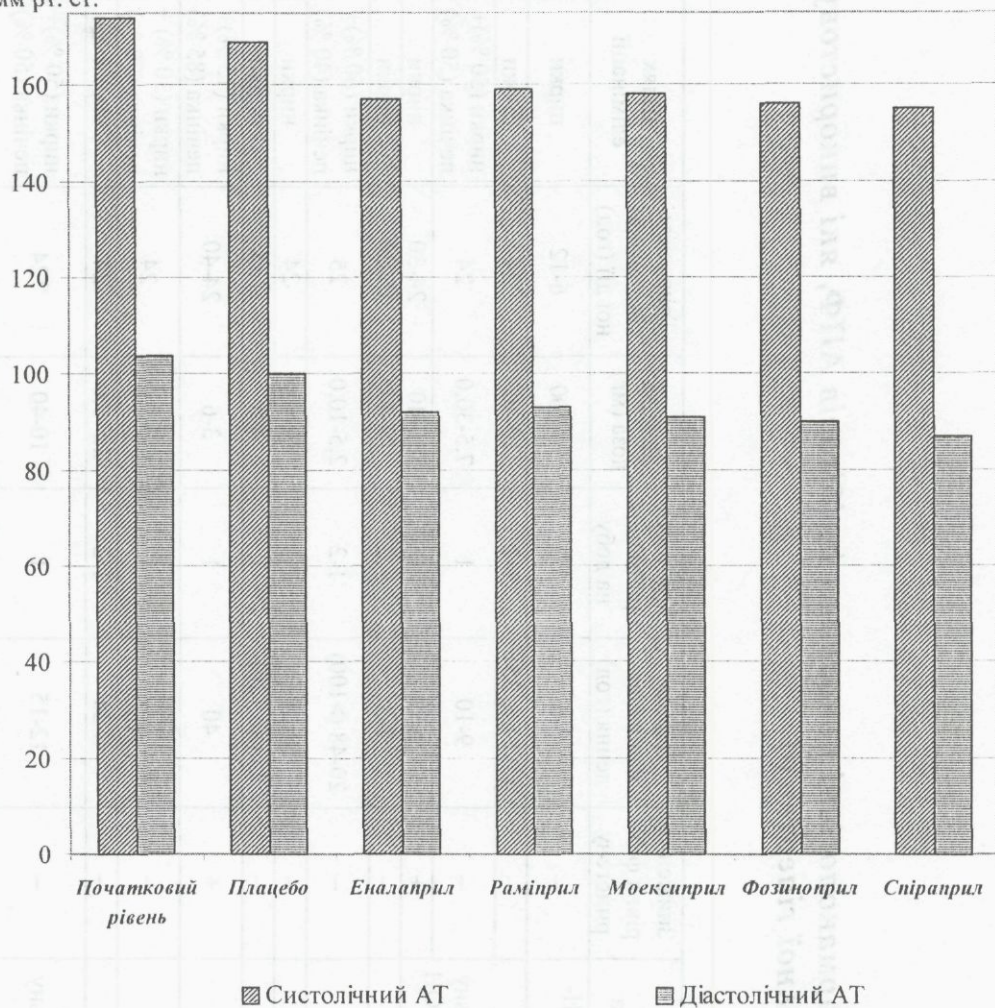
**Основні клініко-фармакологічні показники інгібіторів АПФ, які використовують при лікуванні артеріальної гіпертензії**

Препарат	Хімічна структура	Зниження рівня фібриногену	Період напіввиведення (год)	Кратність приймання на добу	Добова доза (мг)	Тривалість гіпотензивної дії (год)	Шлях елімінації	Синдром "відміни"
Каптоприл	містить SH-групу	-	3-6	2-3	50-100	6-12	нирки	+
Еналаприл	містить карбоксильну групу - COOH	-	4-11 (до 35)	1-2	10-40	24	нирки	+
Моксиприл		-	9-10	1	7,5-30,0	24	нирки (50 %)+ печінка (50 %)	+
Лізиноприл	-	+	9-13	1	10-40	24-30	нирки	-
Квінаприл	- " -	-	2-3	1-2	10-40	15-20	нирки	+
Раміприл	- " -	-	20-48 (>100)	1-2	2,5-10,0	25	нирки (60 %)+ печінка (40 %)	-
Беназеприл	- " -	-	8-24	1-2	10-40	24	нирки	-
Периндоприл	- " -	-	25 (до 120)	1	4-8	?24	нирки	+
Спіраприл	- " -	+	40	1	3-6	24-40	нирки (15 %)+ печінка (85 %)	+
Трандолаприл	- " -	-	18-24 (>100)	1	0,5-2,0	24	нирки (30 %)+ печінка (70 %)	+
Цілазаприл	- " -	-	8-24	1-2	2,5-5,0	24	нирки	+
Фозіноприл	містить фосфорильну групу	-	12-15	1	10-40	?24	нирки (50 %)+ печінка (50 %)	+



## Динаміка зміни артеріального тиску на фоні курсового застосування різних груп інгібіторів АПФ у хворих з артеріальною гіпертензією

мм рт. ст.



## **Схема дозування інгібіторів АПФ при лікуванні артеріальної гіпертензії**

Каптоприл 12,5→25→50→75→100→150 мг

Квінаприл 10→20→30→40→50→60→70→80 мг

Еналаприл 2,5→5→10→20→40 мг

Фозиноприл 10→20→30→40 мг

Беназеприл 10→20→30→40 мг

Лізиноприл 10→15→20→30→40 мг

Моексиприл 7,5→15→22,5→30 мг

Трандолаприл 0,5→2→4→8 мг

Периндоприл 2→4→8 мг

Цилазаприл 0,5→1,0→2,5→5 мг

Спіраприл 3→6 мг

Раміприл 2,5→5 мг

## **Доцільність поєднаного призначення інгібіторів АПФ з іншими антигіпертензивними засобами**

### **Інгібітор АПФ+діуретик:**

- тiazидові діуретики зменшують гіперкаліємію, викликану інгібіторами АПФ;
- інгібітори АПФ сприяють зниженню концентрації сечової кислоти та глюкози в крові на фоні сечогінної терапії;
- діуретики при комбінованому застосуванні з інгібіторами АПФ сприяють посиленій екскреції  $\text{Na}^+$ , що підвищує гіпотензивний ефект;
- інгібітори АПФ зменшують активність РАС, яка зростає при лікуванні діуретиками.

### **Інгібітор АПФ+ $\beta$ -блокатор:**

- інгібітори АПФ зменшують периферичний спазм судин, який виникає як побічний ефект лікування  $\beta$ -блокаторами;
- інгібітори АПФ потенціюють антиаритмічну дію  $\beta$ -блокаторів, особливо у хворих після перенесеного ГІМ;
- поєднане призначення з поступовим титруванням невеликих доз  $\beta$ -блокаторів покращує виживання хворих із ХСН;
- у хворих з високою активністю САС (обидві групи препаратів її зменшують) попереджують ризик виникнення ускладнень та збільшують толерантність до фізичного навантаження.

### **Інгібітор АПФ+антагоніст кальцієвих каналів:**

- інгібітори АПФ зменшують вираження активації САС, особливо антагоністів кальцію групи дигідропіридину;
- посилюється гіпотензивний ефект при важкій артеріальній гіпертензії (обережно – ризик виникнення колапсів!);

- як інгібітори АПФ, так і антагоністи кальцію сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка, при сумісному використанні цей ефект посилюється;
- ренопротективна дія обох груп препаратів (зменшення протеїнурії).

### **Блокатори $AT_1$ -ангіотензинових рецепторів як гіпотензивні засоби**

Нова група препаратів для лікування артеріальної гіпертензії – антагоністи  $AT_1$ -рецепторів – більш ефективно, ніж інші, пригнічує надмірну активність РАС. Вони краще переносяться хворими, мають зручну схему дозування (1 раз на добу), рідше викликають такі негативні клас-специфічні ефекти, як кашель, бронхоспазм та ангіоневротичний набряк.

**Від інгібіторів АПФ інгібітори ангіотензинових рецепторів відрізняються трьома основними механізмами дії:**

- блокують ефекти ангіотензину II (А II) на рецепторному рівні;
- не мають впливу на систему брадикініну;
- блокуючи ангіотензинові рецептори ( $AT_1$ ), активують ефекти ангіотензину II, які проявляються через  $AT_2$ -рецептори.

### **Клінічні ефекти ангіотензину II, які виникають при блокаді $AT_1$ -рецепторів**

- зменшення звільнення норадреналіну на закінченнях гангліонарних симпатичних волокон;
- зменшення спраги;
- зниження активності САС;
- зменшення синтезу альдостерону;
- вазодилатація;
- підвищення тонусу блукаючого нерва;
- гальмування розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів та фіброзу міокарда.

Блокатори  $AT_1$ -ангіотензинових рецепторів порушують механізм зворотного зв'язку, який регулює синтез та звільнення в кров ангіотензиногену і реніну. При блокаді  $AT_1$ -ангіотензинових рецепторів у крові зростає вміст ангіотензиногену, реніну, ангіотензину I та ангіотензину II. Збільшення ж кількості ангіотензину II спричиняє додаткову **стимуляцію  $AT_2$ -рецепторів**, що проявляється посиленням натрійуретичного ефекту, вазодилатації, звільненням оксиду азоту (NO), гальмуванням проліферації ендотеліальних клітин.

Отже, ангіотензиновий ефект інгібіторів  $AT_1$ -ангіотензинових рецепторів зумовлений блокадою  $AT_1$ -рецепторів, а також одночасною активацією  $AT_2$ -рецепторів.

## Класифікація блокаторів АТ<sub>1</sub>-ангіотензинових рецепторів

- I. Біфенілові похідні тетразолу: **лозартан, ірбезартан, кандезартан.**
- II. Небіфенілові похідні тетразолу: **епрозартан.**
- III. Негетероциклічні сполуки: **валзартан.**

**Показання до призначення** антагоністів АТ<sub>1</sub>-рецепторів: артеріальна гіпертензія та ХСС при непереносимості інгібіторів АПФ.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату, другий та третій триместри вагітності.

**Побічні ефекти:** значно рідше (до 10 %), ніж при застосуванні інгібіторів АПФ, виникає кашель, підвищуються вміст білірубіну, креатиніну в крові та активність АлАТ, розвивається гіперкаліємія у хворих з ХНН, можливі погіршення функції нирок у пацієнтів з двобічним звуженням ниркових артерій, різке зниження АТ (особливо при ренінозалежній формі артеріальної гіпертензії).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Особливо ефективні при лікуванні артеріальної гіпертензії в комбінації з діуретиками та антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду. Індуктор печінкових ферментів – фенобарбітал – знижує концентрацію, а циметидин підвищує його вміст у плазмі крові.

**Лозартан** – перший із синтезованих препаратів цього класу.

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, протягом 1 год його концентрація досягає максимуму. Системна біодоступність становить 15-60 %. Період напіввиведення – 2 год, але антигіпертензивний ефект триває 24 год завдяки його активному метаболіту – ЕХЗ 3174, який приблизно в 40 разів сильніший за лозартан.

**Схеми призначення.** Незалежно від приймання їжі – 50 мг 1 раз на добу. В деяких хворих може виникнути необхідність збільшити дозу до 100 мг на добу.

При захворюваннях печінки (враховуючи, що це основний шлях елімінації) добову дозу зменшують. Одночасне призначення з діуретиками вимагає її зменшення до 25 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 50 мг.

### Препарати лозартану та його комбіновані форми

Препарат	Форма випуску (г), склад	Виробник
Losartanum INN	–	–
Брозаар	тб., вкриті обол., – 0,05	Бринцалов А (Росія)
Веро-лозартан	тб. 0,05	Верофарм (Росія)
Гізаар	тб. лозартану калію – 0,05 гідрохлортіазиду – 0,0125	Merck Sharp, Dohme (Швейцарія)
Козаар	тб. 0,05	Merck Sharp, Dohme (Швейцарія)

**Ірбезартан** – відрізняється від лозартану більш тривалим періодом напіввиведення (до 20 год). У хворих з порушенням функції печінки та нирок фармакокінетика препарату суттєво не змінюється.

**Фармакокінетика.** Біодоступність – 60-80 %. Максимальна концентрація в крові досягається через 2 год після прийняття. Має активний метаболіт – ірбезартану глюкуронід (до 6 %). Період напіввиведення – 11-20 год.

**Схеми призначення.** Приймають 150 мг 1 раз на добу натще або під час їди. Іноді виникає необхідність збільшити дозу до 300 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 150 мг.

#### Форми випуску та виробники ірбезартану

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Irbesartanum INN	–	–
Апровель	тб. 0,15	Sanofi – Synthelabo (Франція)

**Валзартан** – не має активних метаболітів.

**Фармакокінетика.** Початок гіпотензивної дії – через 2 год, максимум – через 4-6 год, тривалість – понад 24 год. Основний шлях елімінації – печінковий (85 %). Із сечею виводиться 15 % препарату.

**Схема призначення.** Як правило, призначають у дозі 80-160 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 80 мг.

#### Лікарські форми та виробники валзартану

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Valsartanum INN	–	–
Діован	тб. 0,08	Novartis Pharma (Швейцарія)

Існує комбінований препарат валзартану з діуретиком – ко-діован: валзартану 80 мг+гідрохлортіазиду 12,5 мг.

**Телмізартан** – значно знижує тиск у малому колі кровообігу.

**Фармакокінетика.** АТ починає знижуватись приблизно через 3 год після прийняття. Стабільний максимальний гіпотензивний ефект досягається через 4 тижні систематичного лікування. Основний шлях виведення – через печінку (99 %).

**Схема призначення.** У разі попереднього лікування діуретиками – 20 мг на добу. В середньому – 40 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза – 80 мг, рідко – 160 мг.

**Форма випуску:** таблетки по 40 мг.

### Препарати та виробники телмізартану

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Telmisartanum INN	–	–
Прайтор	тб. 0,04	Glaxo Wellcome (Великобританія)

**Кандезартану цилекситил** – від інших блокаторів АТ<sub>1</sub>-ангіотензинових рецепторів відрізняється тим, що належить до проліків, в організмі перетворюється на активну речовину – кандезартан.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення – 9-12 год. Має два шляхи елімінації: печінковий (67 %) та нирковий (33 %). Біодоступність у середньому становить 42 %. Максимальна концентрація в крові визначається через 3-4 год після прийняття. Стабільний гіпотензивний ефект розвивається через 4-6 тижнів курсового лікування.

**Схема призначення.** Для лікування гіпертонічної хвороби призначають 8-16 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,004; 0,008 і 0,016 г.

### Лікарські форми та виробники кандезартану

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Candesartanum INN	–	–
Атаканд	тб. 0,004; 0,008; 0,016	Astra Jeneca (Великобританія)

**Епрозартан** – у хворих із симптоматичною артеріальною гіпертензією та гіпертонічною хворобою не зменшує швидкість клубочкової фільтрації, сприяє покращанню функції нирок.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення – 5-9 год. Основний шлях екскреції – печінковий (90 %). Гіпотензивний ефект починає проявлятися вже через 2 год після прийняття (час максимальної концентрації в крові) та досягає ефективної стабілізації через 2-3 тижні лікування. Абсолютна біодоступність становить 13 %.

**Схема призначення.** Всередину, незалежно від приймання їжі, 400 мг 1 раз на добу. Найвища добова доза – 800 мг.

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою, по 0,4; 0,6 г.

### Препарати та виробники епрозартану

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Eprosartanum INN	–	–
Теветен	тб., вкриті обол., 0,4; 0,6	Solvay Pharma (Німеччина)

## Клініко-фармакологічні показники блокаторів АТ<sub>1</sub>-ангіотензинових рецепторів

Препарат	Активний метаболіт	Форма випуску (мг)	Кратність приймання на добу	Добова доза (мг)	Період напіввиведення (год)	Тривалість гіпотензивного ефекту (год)	Шлях елімінації
Лозартан	EXP 3174	тб. 50	1	50-100	2	24	печінка (65 %) нирки (35 %)
Ірбезартан	Ірбезартану глюкуронід (6 %)	тб. 150	1	150-300	11-20	24	печінка (80 %) нирки (20 %)
Валзартан	Відсутній	тб. 80	1	80-160	6	>24	печінка (85 %) нирки (15 %)
Телмізартан	Відсутній	тб. 40	1	20-80	16-24	>24	печінка (99 %) нирки (1 %)
Кандезартану цилекситил	Кандезартан	тб. 8	1	8-16	9-12	>24	печінка (67 %) нирки (33 %)
Епрозартан	Відсутній	тб. 400	1	400-800	5-9	24	печінка (90 %) нирки (10 %)

## α-АДРЕНОБЛОКАТОРИ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

### Фізіологічне значення α-адреноблокаторів

Розрізняють два основних типи α-адренорецепторів: α<sub>1</sub> та α<sub>2</sub>.

α<sub>1</sub>-адренорецептори містяться в гладеньком'язових клітинах артеріол (схема 20). α<sub>2</sub>-адренорецептори розміщені на пресинаптичних мембранах нервових закінчень.

**Клінічні ефекти, які виникають при блокаді α<sub>1</sub>-адренорецепторів:** артеріальна вазодилатація, яка призводить до зниження АТ, венозна вазодилатація, зменшення рівня тригліцеридів (підвищення активності ферменту ліпази, яка сприяє їх розщепленню), активація глікогену в печінці.

**Клінічні ефекти, які виникають у разі блокади α<sub>2</sub>-адренорецепторів:** артеріальна вазодилатація, яка призводить до зниження АТ, венозна вазодилатація, збільшення виділення норадреналіну і секреції інсуліну, зменшення тонузу блукаючого нерва.

Зростання вивільнення норадреналіну стимулює  $\beta$ -адренорецептори міокарда, викликаючи збільшення сили та частоти серцевих скорочень (що сприяє підвищенню АТ та виникненню аритмій). Отже, при гіпертонічній хворобі блокаду  $\alpha_2$ -адренорецепторів не можна вважати бажаною.

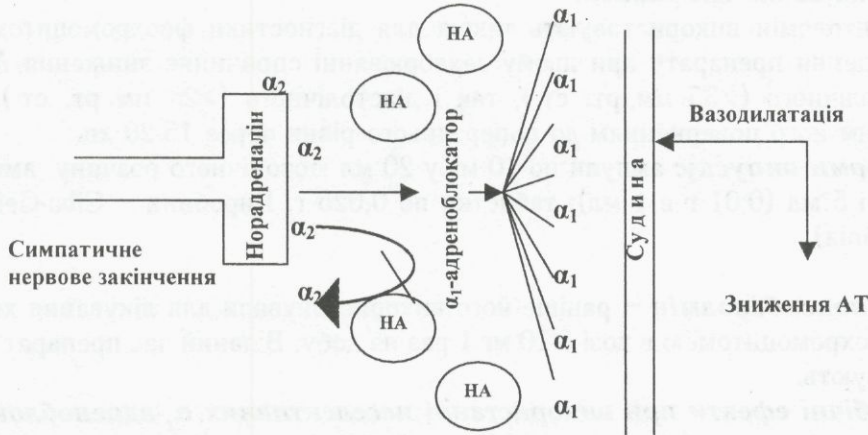


Схема 20. Механізм дії  $\alpha_1$ -адренорецепторів.

**Примітка.**  $\alpha_1$  – постсинаптичні рецептори, при блокаді яких виникає вазодилатація;  
 $\alpha_2$  – пресинаптичні рецептори, які за принципом “зворотного зв’язку” контролюють виділення норадреналіну;

↪ – блокада зворотного захоплення норадреналіну;

⊙(НА) – гранули з норадреналіном у синаптичній щілині.

## Класифікація $\alpha$ -адреноблокаторів

### Неселективні $\alpha$ -адреноблокатори:

- фентоламін;
- феноксibenзамін.

### Селективні $\alpha_1$ -адреноблокатори:

- доксазозин;
- празозин;
- теразозин.

### Інші препарати з $\alpha_1$ -блокуючими властивостями:

- аміназин (нейролептик);
- дроперидол (нейролептик);
- карведилол, лабетолол ( $\alpha$ - та  $\beta$ -блокатори);
- урапідил (блокатор  $\alpha_1$ - та центральних серотонінових рецепторів).



## Неселективні $\alpha$ -адреноблокатори

**Фентоламін** – препарат короткочасної та вираженої антигіпертензивної дії.

**Показання до призначення:** гіпертонічні кризи при феохромоцитомі, у хворих на фоні лікування інгібіторами MAO (моноамінооксидази), раптова відміна лікування клофеліном.

Фентоламін використовують також для діагностики феохромоцитомі: в/в введення препарату при цьому захворюванні спричиняє зниження АТ, як систолічного (>35 мм рт. ст.), так і діастолічного (>25 мм рт. ст.), з наступним його поверненням до попереднього рівня через 15-20 хв.

**Форми випуску:** ампули по 10 мг у 20 мл ізотонічного розчину, ампули по 1 і 5 мл (0,01 г в 1 мл); таблетки по 0,025 г. Виробник – Ciba-Geigy (Швейцарія).

**Феноксibenзамін** – раніше його використовували для лікування хворих з феохромоцитомою в дозі 5-10 мг 1 раз на добу. В даний час препарат не застосовують.

**Побічні ефекти при використанні неселективних  $\alpha_1$ -адреноблокаторів:** серцебиття, тахікардія, ортостатична гіпотензія, запаморочення, слабкість.

## Селективні $\alpha_1$ -адреноблокатори

**Празозин** – у зв'язку з вираженими вазодилатуючими властивостями викликає “ефект першої дози” (ортостатичну артеріальну гіпотензію), що вимагає обережності при лікуванні.

**Фармакокінетика.** Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2-3 год після перорального прийняття. Період напіввиведення – 4 год. На 90 % екскретується печінкою та на 10 % – нирками.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія при наявності супровідної гіперліпідемії, артеріальна гіпертензія при цукровому діабеті II типу та інсулінорезистентності, артеріальна гіпертензія при супровідній аденомі передміхурової залози.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до празозину, СН при стенозі устя аорти та лівого атріовентрикулярного отвору, захворювання перикарда, артеріальна гіпотензія, вагітність, лактація. Малоефективний у темношкірих людей (30 %).

**Побічні ефекти:** артеріальна гіпотензія, запаморочення, загальна слабкість, нудота, тахікардія, часте сечовипускання, нетримання сечі у жінок.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ефекти гіпотензивних засобів, сечогінних,  $\beta$ -блокаторів та периферичних вазодилататорів.

**Схеми призначення.** Початкова доза – 0,5-1,0 мг 1 раз на ніч, у наступні дні – 3 рази на добу. Підтримуюча доза – 2-4 мг 2-3 рази на добу. Максимальна – 20 мг на добу.

**Форми випуску:** капсули по 0,5; 1; 2 та 5 мг; таблетки по 1 та 5 мг.

#### Лікарські форми та виробники празозину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Prazozinum INN	—	—
Адверзутен-1	тб. 0,001	AWD (Німеччина)
Адверзутен-2	тб. 0,002	AWD (Німеччина)
Депразолін	тб. 0,0005; 0,001; 0,002	Leciva (Чехія)
Мініпрес	тб. 0,001; 0,005	Biogal (Угорщина)
Мініпрес	тб. 0,001; 0,002; 0,0005	Pfizer (США)
Польпресин	тб. 0,001; 0,005	Polpharma (Польща)
Празин	тб. 0,001; 0,002; 0,005	Merckle (Австрія)
Празозин	тб. 0,005	Galena (Чеська Республіка)
Празозин	тб. 0,0005	Norton Healthcare (Великобританія)
Празозин	тб. 0,001; 0,002; 0,005	Pharmachim (Болгарія)
Празозин	тб. 0,005	Таллінський ХФЗ (Естонія)
Празозинбене	тб. 0,001	Merckle (Німеччина)
Пратсіол	тб. 0,001; 0,005	Orion (Фінляндія)

**Доксазозин** – препарат, який значно краще переноситься хворими, ніж празозин, у нього відсутній “ефект першої дози”, антигіпертензивна дія тривала (до 36 год), але поступова, не викликає тахікардії.

**Фармакокінетика.** При прийманні всередину добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Період напіввиведення – від 19 до 22 год. Біодоступність препарату – 69 %. 70 % елімінується через шлунково-кишковий тракт.

**Показання, протипоказання до призначення** (див. празозин).

**Побічні ефекти** виражені значно менше.

**Схеми призначення.** Лікування починають з дози 1 мг 1 раз на добу протягом 1-2 тижнів. Упродовж цього часу її можна збільшувати до 2 мг 1 раз на добу. В разі потреби – до 4-8-16 мг на добу. Середньотерапевтична доза – 2-4 мг 1 раз на добу.

Немає необхідності в корекції дози у хворих з нирковою недостатністю.

**Форми випуску:** таблетки по 1, 2, 4 та 8 мг.

#### Препарати та виробники доксазозину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Doxazozinum INN	—	—
Диблозин	тб. 0,001; 0,002; 0,004; 0,008	Astra (США)
Кардура, кардуран	тб. 0,001; 0,002; 0,004	Pfizer (США)
Тонокардин	тб. 0,002; 0,004	Pliva (Хорватія)

**Теразозин** – має більш короткотривалу дію, ніж доксазозин, у зв'язку з чим його приймають 2-3 рази на добу.

**Схеми призначення.** 1 мг на день, при відсутності ефекту дозу збільшують до 5-20 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 1, 2, 5 та 10 мг.

#### Лікарські форми та виробники теразозину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Terazosinum INN	—	—
Сетегіс	тб. 0,001; 0,002; 0,005; 0,01	Egis (Угорщина)
Хайтрин, хітрин	тб. 0,001; 0,002; 0,005; 0,01	ABBOT Laboratories (США)

### **Антигіпертензивні засоби з центральним механізмом дії**

Відомо, що активація симпатичного відділу центральної нервової системи викликає тахікардію, зниження тонуусу парасимпатичної частини, збільшує ризик виникнення фатальних аритмій, сприяє розвитку гіпертрофії міокарда, а отже, гіпертонічного серця.

У вазомоторних центрах довгастого мозку регуляцію тонуусу симпатичної системи здійснюють два типи рецепторів:  $\alpha_2$ -адренергічні та  $I_1$ -імідазолінові.

Стимуляція  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів гіпотензивними засобами центрального механізму дії викликає такі ефекти: зниження тонуусу симпатичної нервової системи, сонливість (депресію), паркінсонізм, зменшення виділення секрету слинних залоз, гальмування секреції інсуліну.

Стимуляція  $I_1$ -імідазолінових рецепторів антигіпертензивними препаратами спричиняє зниження тонуусу симпатичної нервової системи, зменшення виділення катехоламінів, зниження реабсорбції натрію і води проксимальними каналцями, підвищення тонуусу n. vagus.

Отже, гіпотензивні засоби з центральним механізмом дії поділяють на дві групи (**класифікація**):

- **перше покоління** – агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів (**клофелін, метилдопа, гуанабенз, гуанфацин**);
- **друге покоління** – агоністи  $I_1$ -імідазолінових рецепторів (**моксонідин, рилменідин**).

### **Агоністи $\alpha_2$ -адренорецепторів**

**Метилдопа** – АТ знижується в основному за рахунок зменшення периферичного опору. Препарат знижує ЧСС та серцевий викид. Ортостатична гіпотензія маловиражена.

**Фармакокінетика.** Після перорального прийняття абсорбується 50 % препарату. Максимальний гіпотензивний ефект починається через 4-6 год після застосування таблетованої форми та продовжується 24-48 год. При курсовому лікуванні стабільне зниження АТ спостерігається на 3-5 день. Виділяється із сечею в незміненому вигляді.

**Показання до призначення:** легка та помірна артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпертензія у вагітних.

**Противпоказання:** феохромоцитома, депресія, активний гепатит, печінокова та ниркова недостатність.

**Побічні ефекти:** сонливість, запаморочення, головний біль, паркінсонізм, брадикардія, набряки, сухість у роті, метеоризм, закрепи, панкреатит, порушення функції печінки, артралгії, міалгії, висипка на шкірі, підвищення температури, автоімунна гемолітична анемія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** У зменшених добових дозах можна поєднувати з діуретиками та β-блокаторами. Наркотичні засоби посилюють ефекти, інгібітори MAO можуть спровокувати виникнення гіпертонічного кризу, трициклічні антидепресанти знижують гіпотензивну дію. Приймати алкоголь – заборонено.

**Схеми призначення.** У перші два дні лікування призначають 250 мг на добу. Якщо препарат переноситься добре, але гіпотензивний ефект не достатній, то дозу збільшують через два дні на 250 мг до досягнення бажаних показників АТ. Максимальна добова доза – 3 г. При нирковій недостатності дозу зменшують вдвічі.

**Форми випуску:** таблетки по 0,125; 0,25; 0,5 г; суспензія для приймання всередину (в 5 мл – 250 мг метилдопи); ампули для в/в введення по 5 мл (250 мг активної речовини).

#### Форми випуску та виробники метилдопи

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Метилдопа INN	тб. 0,25	Hemopharm (Югославія)
Альдомет, альдометил	тб. 0,125; 0,25; 0,5; амп. по 5 мл (0,25) для приймання всередину; амп. по 5 мл (0,25) для в/в введення	Merck Sharp/Dohme Idea (США)
Альдомін	тб. 0,125; 0,25; 0,5; амп. по 5 мл (0,25) для приймання всередину; амп. по 5 мл (0,25) для в/в введення	Teva (Ізраїль)
Вайпресол, пресинол	тб. 0,125; 0,25; 0,5; амп. по 5 мл (0,25) для приймання всередину; амп. по 5 мл (0,25) для в/в введення	Bayer (Німеччина)
Допамет	тб. 0,125; 0,25; 0,5; амп. по 5 мл (0,25) для приймання всередину; амп. по 5 мл (0,25) для в/в введення	ICN (Канада)
Допегіт	тб. 0,25	Egis (Угорщина)
Екібар	тб. 0,25; 0,5	Biogalenique (Франція)
Новомедопа	тб. 0,125; 0,25; 0,5; амп. по 5 мл (0,25) для приймання всередину; амп. по 5 мл (0,25) для в/в введення	Novopharm (Канада)

**Клонідин** – дослідження останніх років показали, що препарат є антагоністом не тільки  $\alpha_2$ -адренергічних, але й  $I_1$ -імідазолінових рецепторів (спорідненість з ними в 4 рази вища, ніж з  $\alpha$ -рецепторами).

**Фармакокінетика.** Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Гіпотензія розвивається через 30-60 хв при прийманні всередину та зберігається 8-12 год. Після в/в введення зниження АТ проявляється вже через 3-5 хв та утримується 4-8 год. Період напіввиведення – 6-24 год. Препарат має добру ліпофільність, що сприяє його проникненню через шкіру. Цю властивість клонідину використано при виготовленні лікарської форми у вигляді трансдермальних пластирів.

**Показання до призначення:** необхідність швидкого зниження АТ, у тому числі при гіпертонічних кризах; зменшення абстинентного синдрому при наркотичній залежності, комплексне лікування мігренозного статусу (при підвищеному АТ).

**Протипоказання:** кардіогенний шок, артеріальна гіпотензія, СССВ, АВ-та СА-блокади, депресія, паркінсонізм, зміни судин головного мозку, підвищена чутливість до препарату.

**Побічні ефекти:** синдром “відміни” (проявляється рикошетною гіпертензією), закрепи, зниження уваги, сонливість, запаморочення, гіпотензія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Поєднане призначення з  $\beta$ -блокаторами та серцевими глікозидами спричиняє виникнення АВ-блокад. Транквілізатори та засоби для наркозу посилюють дію клонідину.

**Схеми призначення.** Всередину призначають по 0,075 мг 2-3 рази на добу. В разі необхідності дозу збільшують до 0,15-0,30 мг (поступово на 0,0375 мг кожні 1-2 дні). У зв'язку з вираженими побічними ефектами для систематичного лікування артеріальної гіпертензії препарат використовують рідко.

**Форми випуску:** 0,01 % розчин в ампулах по 1 мл; таблетки по 0,000075; 0,00015; 0,0001; 0,0002; 0,0003 г; трансдермальні пластири; ампули по 0,15 мг/мл, 1 % – 1 мл; очні краплі: 0,125 %; 0,25 %; 0,01 %; 0,05 % по 10 мл.

#### Лікарські форми та виробники клонідину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
1	2	3
Clonidinum INN	–	–
Бапресан	тб. 0,00015; 0,000075; амп. 1 % – 1,0	Chemic Linz (Австрія)
Барклід	тб. 0,00015; амп. по 1 мл (0,00015 акт. реч.)	Biogalenique (Франція)
Гемітон	тб. 0,0003; 0,00007	Arzneimittelwerk Drezden (Німеччина)
Гемітон	тб. 0,000075; 0,0003	ASTA Medica (Німеччина)
Гемітон	тб. 0,000075; 0,0003; 1 мл/0,00015	AWD (Німеччина)
Капресин	тб. 0,00015; 0,000075; амп. 1 % – 1,0	Star (Фінляндія)
Катапресан	тб. 0,000075; 0,0001; 0,00015; 0,0002; амп. по 0,15 мг/мл	Boehringer Ingelheim (Німеччина, Австрія)

1	2	3
Катапресан	тб. 0,00015; 0,000075	Zdravle (Югославія)
Катапресан TTS	трансдермальні пластири: TTS-1 розміром 3,5 см <sup>2</sup> (2,5 мг акт. реч); TTS- 2 – 7 см <sup>2</sup> (5 мг акт. реч); TTS-3 – 10,5 см <sup>2</sup> (7,5 мг акт. реч)	Boehringer Ingelheim (Німеччина, Австрія)
Клонірит	тб. 0,00015; 0,000075; амп. 1 % – 1,0	Rafa (Ізраїль)
Клофазолін	тб. 0,00015; 0,000075	Pharmachim (Болгарія)
Клофелін	тб. 0,00015	Боршагівський ХФЗ (Україна)
Клофелін	тб. 0,00015; 0,000075	Галичфарм (Україна)
Клофелін	тб. 0,00015; 0,000075	Луганський ХФЗ (Україна)
Клофелін- Дарниця	тб. 0,00015; 0,000075; амп. 0,01 % – 1,0	Дарниця (Україна)
Клофелін-М	тб. 0,00015; 0,000075; амп. 0,01 % – 1,0	Здоров'я народу (Україна)
Кофелін	краплі очні 0,125 % – 10,0; 0,25 % – 10,0; 0,5 % – 10,0; амп. 0,01 % – 1,0	Фармак (Україна)

**Гуанфацин** – вважається більш ефективним, ніж метилдопа, але побічні явища зустрічаються частіше. Безпечний для хворих з нирковою недостатністю. Рідко викликає синдром “відміни”. Препарат пролонгованої дії, його застосовують 1 раз на добу.

**Фармакокінетика.** Практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація спостерігається через 2-4 год після прийняття гуанфацину. Період напіввиведення становить 17-24 год. Із сечею виводиться 80 % препарату, з жовчю – 20 %.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до гуанфацину, АВ- та СА-блокади II-III ст., печінкова недостатність, недавно перенесений ГІМ.

**Побічні ефекти** (див. клонідин).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Потенціює дію засобів, які пригнічують ЦНС. Дилтіазем, верапаміл та β-блокатори посилюють брадикардію.

**Схеми призначення.** Достатня гіпотензивна дія спостерігається після призначення 0,5-1,0 мг на ніч. Якщо виникає необхідність, дозу збільшують на 0,5-1,0 мг 1 раз на 5-7 днів. Максимальна добова доза – 4-6 мг перед сном.

**Форма випуску:** таблетки по 0,05; 1 та 2 мг.

#### Форми випуску та виробники гуанфацину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Guanfacinum INN	–	–
Естулік	тб. 0,001	Egis (Угорщина)
Естулік	тб. 0,0005; 0,001; 0,002	Sandos (Швейцарія)

**Гуанабенз (вайтензин)** – не викликає затримки рідини в організмі. Має периферичну адреноблокуючу дію. Використовують препарат рідко.

**Показання, протипоказання до призначення, взаємодія з препаратами інших груп** (див. клонідин).

**Схема призначення.** Всередину по 4-16 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 4 і 8 мг.

### **Агоністи I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів**

Доведено, що рилменідин та моксонідин знижують активність симпатичного відділу нервової системи шляхом стимуляції I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів у судинно-руховому центрі довгастого мозку.

**Моксонідин** – менше виражені побічні ефекти, зокрема сухість у роті та седативна дія. Під впливом препарату систолічний АТ знижується на 20-30 мм рт. ст., а діастолічний – на 10-20 мм рт. ст.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивна дія після одноразового прийняття виявляється вже через 30 хв та зберігається протягом 24 год. Період напіввиведення – 2-3 год. Раптова відміна моксонідину не викликає підвищення АТ. Єдиний шлях виведення – нирковий. Препарат сприяє зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, позитивно впливає на обмін ліпідів та вуглеводів.

**Показання до призначення:** гіпертонічна хвороба, симптоматична артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:** синусова брадикардія (ЧСС – менше 50 за 1 хв), СССВ, ХСН, АВ- та СА-блокади, нестабільна стенокардія, порушення функції печінки та нирок, хвороба Рейно, хвороба Паркінсона, епілепсія, глаукома, депресії, вагітність та лактація, дитячий вік.

**Побічні ефекти:** диспепсичні прояви, рідко – сухість у роті, втомлюваність, головний біль, порушення сну. Не можна призначати людям, професії яких потребують підвищеної уваги (водії, робота на висоті).

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилює ефекти гіпотензивних, снодійних, седативних.

**Схеми призначення.** Призначають 0,2 мг 1 раз на добу. Середньотерапевтична доза – 0,2-0,4 мг на добу, максимальна – 0,4-0,6 мг. Дозу збільшують 1 раз на 2-3 тижні.

При порушеній функції нирок доза не перевищує 0,2-0,4 мг на добу.

**Форма випуску:** таблетки по 0,2; 0,3 і 0,4 мг.

#### **Лікарські форми та виробники моксонідину**

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Мохонідинум INN	–	–
Фізіотенс	тб. 0,0002; 0,0003; 0,0004	Solvay Pharma (Німеччина)
Цинт	тб., вкриті обол., 0,0002; 0,0004	Lilly (США)

**Рилменідин (тенаксум, гіперіум)** – за силою гіпотензивного ефекту можна прирівняти до каптоприлу, атенололу, клофеліну. Не викликає синдрому “відміни”. Не порушує функції нирок, не змінює ЧСС.

**Фармакокінетика.** Після прийняття 1-2 мг рилменідину всередину гіпотензивна дія спостерігається вже через 1-1,5 год, досягає максимуму через 5 год та утримується протягом доби. Зв’язування з альбумінами крові – до 10 %. Період напіввиведення – 8 год. При систематичному лікуванні стабілізація АТ відмічається на 3-4 добу.

**Показання до призначення:** артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:** депресія, виражена ниркова недостатність.

**Побічні ефекти:** зустрічаються рідко (сухість у роті, сонливість, головний біль, слабкість, діарея, висипка на шкірі).

**Схеми призначення.** 1 мг на добу. Якщо ефект не достатній, то через 3-4 тижні лікування призначають 1 мг двічі на добу.

При помірно вираженій нирковій недостатності дозу зменшують.

**Форма випуску:** таблетки по 0,001 г.

## **Симпатолітики з центральною та периферичною діями**

**Механізм дії.** Основним фармакологічним ефектом симпатолітиків є властивість прискорювати вивільнення катехоламінів з гранулярних депо пресинаптичних нервових закінчень. Вивільнені катехоламіни інактивуються моноамінооксидазою, що спричиняє зменшене виділення катехоламінів у синаптичну щілину та послаблення адренергічного впливу на ефекторні системи периферичних органів, а також на адренорецептори кровоносних судин.

Дія препаратів поширюється і на ЦНС. У тканинах мозку внаслідок їх впливу зменшується концентрація нейромедіаторів – норадреналіну, серотоніну та дофаміну, які інактивуються моноамінооксидазою (МАО) та перетворюються в неактивні сполуки.

Таким чином, симпатолітики чинять подвійний вплив – на периферичну нервову систему (з чим значною мірою пов’язують антигіпертензивний ефект) та ЦНС (проявляючи нейролептичну дію).

**Резерпін** – алкалоїд, що міститься в раувольфії. Проявляє гіпотензивну, седативну дію, зменшує ЧСС.

**Фармакокінетика.** Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Гіпотензивна дія розвивається поступово через тиждень систематичного лікування препаратом у таблетованій формі, після в/в введення – протягом 2-4 год.

**Показання до призначення:** гіпертонічна хвороба, симптоматична артеріальна гіпертензія при гіпертиреозі, клімактеричних розладах, алкогольних психозах.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до резерпіну, депресія, органічні ураження міокарда, коронарна недостатність, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, нефросклероз, період за 2-3 тижні до пологів, хвороба



Паркінсона або вторинний паркінсонізм (медикаментозний, травматичний), професії, які потребують підвищеної уваги (водії і т. д.).

**Побічні ефекти:** седативна дія, посилення нападів стенокардії, набряк слизової носа, загальна слабкість.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилюється гіпотензивний ефект при поєднаному застосуванні з діуретиками, гангліоблокаторами, периферичними вазодилататорами. Обережність необхідна при призначенні з антиаритмічними засобами, серцевими глікозидами (зменшення ЧСС).

**Схеми призначення.** Починають лікування з 0,3-0,5 мг на добу, поступово можна збільшити дозу до 1,0-1,5 мг на добу (в 2 прийоми). Підтримуючу терапію проводять резерпіном у дозі 0,1 мг 2-3 рази на добу.

При порушеній функції нирок доза не перевищує 0,2-0,4 мг на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 0,0001 та 0,00025 г; 0,1 % розчин в ампулах по 1 мл та 0,25 % розчин – по 1 мл. Виробники – Polfa (Польща), AWD (Німеччина), Gedeon Richter (Угорщина), Lilly (США).

#### Комбіновані препарати резерпіну

Препарат	Форма випуску (г), склад	Виробник
Адельфан	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01	Novartis Enterprises (Індія)
Адельфан-езидрекс	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, дихлотіазиду – 0,01	Ciba-Geigy (Швейцарія) Novartis Enterprises (Індія) Novartis Pharma Services Inc. (Швейцарія)
Адельфан-езидрекс К	тб. резерпіну 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01, калію хлориду – 0,6	Novartis Enterprises (Індія) Novartis Pharma Services Inc. (Швейцарія)
Алсидрекс-Г	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01	Menon Pharma (Індія)
Радельфан	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01	Elegant (Індія)
Релсидрекс-Г	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01	Rusan Pharma (Індія)
Тринігон	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01	Apodepha (Німеччина)
Трирезид	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01	Pliva (Хорватія)
Трирезид К	тб. резерпіну – 0,0001, дигідролазину – 0,01, гідрохлортіазиду – 0,01, калію хлориду – 0,35	Pliva (Хорватія)

**Показання до застосування комбінованих препаратів резерпіну, гідрохлортіазиду, дигідралазину сульфату, калію хлориду:** гіпертонічна хвороба.

**Протипоказання** (див. резерпін).

**Протипоказання до призначення гідрохлортіазиду:** порушення функції печінки, нирок, подагра, гіпокаліємія, цукровий діабет (важкий перебіг).

**Протипоказання до застосування дигідралазину:** тахікардія.

**Протипоказання до призначення трирезиду-К та адельфану-езидрексу-К:** брадикардія, СА- та АВ-блокади, хронічна ниркова недостатність.

**Схеми призначення.** Звичайна доза – по 1 таблетці 3 рази на добу, максимальна добова – 5 таблеток.

#### **Інші комбіновані форми резерпіну**

**Синепрес** – склад: резерпін – 0,0001 г; гідрохлортіазид – 0,01 г; дигідроерготоксин – 0,0006 г.

**Показання до призначення:** гіпертонічна хвороба.

**Протипоказання:** гіпокаліємія, порушення функції нирок і печінки, робота, яка потребує підвищеної уваги, вагітність, лактація.

**Побічні ефекти:** гіпокаліємія, депресія, зниження уваги, закладеність носа, нудота, сухість у роті.

**Схеми призначення.** По 1 таблетці 3 рази на добу, підтримуюча терапія – по 1 таблетці 2 рази на добу.

#### **Форми випуску та виробники синепресу**

Препарат	Форма випуску	Виробник
Синепрес	др.	Lek (Словенія)
Синепрес	тб., вкриті обол.	Здоров'є (Росія)

**Кристепін** – склад: резерпін – 0,0001 г; дигідроергокрисину мезилат – 0,00058 г; клопамід – 0,005 г.

**Форма випуску:** драже. Виробники – Lechiva (Чеська Республіка), Chemapol (Чеська Республіка).

**Норматенс** – склад: резерпін – 0,0001 г; дигідроергокрисину мезилат – 0,0005 г; клопамід – 0,005 г.

**Форма випуску:** драже. Виробник – ICN Polfa Rzezow (Польща).

**Бринердин** – склад: резерпін – 0,0001 г; дигідроергокрисину мезилат – 0,0005 г; клопамід – 0,005 г.

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою. Виробники – Novartis Pharma (Швейцарія), KRKA (Словенія).

**Аценозин** – склад: резерпін – 0,0001 г; дигідроергокрисдин – 0,0005 г; клопамід – 0,005 г.

**Форма випуску:** драже. Виробник – Неторфарм (Югославія).

**Показання до призначення:** м'яка та помірна артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання:**

**абсолютні:** депресії (навіть у сімейному анамнезі), виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, підвищена чутливість до сульфаніламідів;

**відносні:** порушення кровотворення, функції печінки та нирок.

**Побічні ефекти:** диспепсичні розлади, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперглікемія, гіперурикемія, загострення подагри, депресія, висипка на шкірі. Після тривалого лікування можуть виникнути імпотенція, гінекомастія, порушення сечовипускання та погіршення зору.

**Взаємодія комбінованих препаратів резерпіну.** Посилюється гіпотензивна дія при поєднанні з  $\beta$ -адреноблокаторами, нейролептиками, барбітуратами. Послаблюють ефекти пероральних цукрознижуючих засобів, непрямих антикоагулянтів, симпатоміметиків.

**Схеми призначення.** Зазвичай на початку лікування призначають по 1 таблетці на добу, при недостатньому гіпотензивному ефекті через тиждень дозу збільшують до 2-3 таблеток на добу. Підтримуюча терапія – 1 таблетка на добу.

## **Гуанетидинові симпатолітики**

**Гуанетидин** – препарат зменшує запаси норадреналіну в нервових закінченнях, гальмує його вивільнення та зворотне захоплення в синаптичній щілині. Як і резерпін, спричиняє затримку  $\text{Na}^+$  та води в організмі. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з чим не викликає депресій (як резерпін).

**Фармакокінетика.** Біодоступність гуанетидину – 50 %. Період напіввиведення – близько 5 діб. Для досягнення стабільного гіпотензивного ефекту необхідно до 15 днів, хоча зниження АТ проявляється вже через 4-7 діб. Здатний до кумуляції, після відміни препарату гіпотензія спостерігається ще протягом 1-2 тижнів.

**Показання до призначення:** гіпертонічна хвороба.

**Протипоказання:** феохромоцитома, ГІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, ниркова недостатність.

**Побічні ефекти:** у 37 % випадків викликає ортостатичну гіпотензію, м'язова слабкість, проноси, брадикардія, закладання носа, погіршення ниркового кровообігу.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилюється ефект при поєднанні із салуретиками. Трициклічні антидепресанти, аміназин та ефедрин

конкурентно блокують захоплення гуанетидину нервовими закінченнями і є, таким чином, його антагоністами.

**Схеми призначення.** У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення, призначають 1 раз на добу в дозі 12,5-25,0 мг. Через 5-7 днів при добрій переносимості дозу збільшують поступово 1 раз на тиждень до 50-100 мг. Продовжують терапію, зменшивши дозу до підтримуючої.

Затримка рідини в організмі може спричинити виникнення рефрактерності до гуанетидину.

**Форма випуску:** таблетки по 0,025 і 0,01 г.

#### Форми випуску та виробники гуанетидину

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Guanethidinum INN	—	—
Ісмелін	тб. 0,01; 0,025	Ciba-Geigy (Швейцарія)

Інші форми випуску гуанетидину: *ізобарин, октадин, октатензин, санотензин.*

### Гангліоблокатори

**Механізм дії.** Блокують одночасно як симпатичні, так і парасимпатичні ганглії: сприяють стабілізації мембрани нервового волокна, яка перестає відповідати на ацетилхолінову стимуляцію. У зв'язку з парасимпатичною блокадою, виникають такі клінічні прояви, як парез жовчного міхура, кишечника, імпотенція, порушення акомодатії. Тому ці медикаменти не використовують тривалий час, а застосовують для лікування гіпертонічних кризів.

**Бензогексоній** – знижує тонус артеріол та зменшує загальний периферичний опір. Значно зменшуються тонус вен та венозний тиск, а також тиск у легеневій артерії та правому шлуночку. Внаслідок депонування крові в розширених венах черевної порожнини та нижніх кінцівках спостерігається ортостатична гіпотензія в перші 2 год після введення.

**Показання до призначення:** гіпертонічний криз, контрольована гіпотензія.

**Протипоказання:** ГІМ, інсульти, феохромоцитома.

**Побічні ефекти:** гальмування моторики шлунково-кишкового тракту, пригнічення шлункової секреції, сухість у роті, імпотенція.

**Схема призначення.** Вводять в/м або п/ш 0,5-1,0 мл 2,5 % розчину (12,5-25,0 мг). Разова доза не повинна перевищувати 75 мг, добова – 300 мг. Бензогексоній може викликати звикання.

**Форми випуску:** 2,5 % розчин в ампулах по 1 мл; таблетки по 0,1 і 0,25 г.

**Пентамін** – належить до симетричних бісчетвертинних амонієвих сполук.

**Показання, протипоказання до призначення, побічні ефекти** (див. бензогексоній).

**Схеми призначення.** При гіпертонічному кризі, набряку легень вводять в/в 0,2-0,5 мл 5 % розчину, розведеного у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

Більшими є дози при в/м введенні: разова – 3 мл 5 % розчину, добова – 9 мл 5 % розчину.

**Форма випуску:** ампули по 1 та 2 мл 5 % розчину.

## **Вазодилататори**

Вазодилататори – препарати, які спричиняють безпосередню релаксацію судин.

### **Класифікація вазодилататорів**

I група. **Артеріальні вазодилататори:**

*гідралазин, діазоксид, міноксидил.*

II група. **Змішані (артеріоло-венозні) вазодилататори:**

*нітропрусид натрію, ізосорбїду динїтрат.*

### **Артеріальні вазодилататори**

**Гідралазин (апресин)** – викликаючи зниження загального периферичного опору, спричиняє виникнення рефлекторної тахікардії (крім цього ефекту, проявляється ще й пряма кардіостимулююча дія на  $\beta$ -рецептори міокарда). Гідралазин також підвищує тиск заклинювання в легеневій артерії.

**Фармакокінетика.** Добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація досягається через 3-4 год після прийняття всередину. Період напіввиведення – 2-3 год. Виводиться нирками (на 86 %) та з жовчю (на 11-14 %). Гіпотензивна дія при прийманні таблеток розпочинається вже через 45 хв, після в/в введення – через 10-20 хв, при в/м застосуванні – через 20-30 хв.

**Показання до призначення:** гіпертонічна хвороба, гіпертонічні кризи, симптоматичні артеріальні гіпертензії при нирковій недостатності, еклампсія.

**Протипоказання:** стенокардія, ГІМ, розшаровуюча аневризма аорти, системний червоний вовчак (при тривалому лікуванні може викликати “вовчакоподібні” симптоми), активні автоімунні процеси, виразкова хвороба, ідіосинкразія до препарату, стани, при яких протипоказані  $\beta$ -адреноблокатори.

**Побічні ефекти:** нудота, блювання, тахікардія, головний біль, запаморочення, припливи крові до обличчя, слъозотеча, еритематозна висипка, набряки різної локалізації, підвищення температури тіла, ортостатичний колапс.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Посилюється гіпотензивний ефект при комбінації з  $\beta$ -блокаторами та тіазидними діуретиками (при цьому зменшують разові дози).

**Схеми призначення.** Призначають по 10 мг 2-3 рази на добу, за відсутності ефекту дозу поступово збільшують до 100 мг 3 рази на добу. Після відміни гіпотензивний ефект зберігається 2-3 дні.

У разі поєданого призначення з  $\beta$ -блокаторами або діуретиками дозу зменшують до 10-25 мг двічі на добу.

**Форми випуску:** таблетки по 10, 25, 50 і 100 мг; ампули по 20 мг/мл для в/в та в/м введення, ампули по 1 мл.

**Діазоксид (гіперстат)** – препарат викликає швидкий гіпотензивний ефект, який використовують при лікуванні гіпертонічних кризів, є сильним релаксантом матки.

**Фармакокінетика.** АТ знижується вже протягом перших 1-2 хв після в/в введення, а в наступні 12 год він поступово повертається до попередніх цифр. Ефективність повторних введень часто буває вищою, ніж після першого призначення. Метаболізується 60 % препарату, 40 % – виводиться із сечею в незміненому вигляді.

**Показання до призначення:** гіпертонічний криз, особливо при енцефалопатії, еклампсії, гострому гломерулонефриті.

**Противоказання:** підвищена чутливість до діазоксиду, набряк легень, гостра коронарна недостатність, ішемія головного мозку, цукровий діабет, розшаровуюча аневризма аорти.

**Побічні ефекти:** гіперглікемія, затримка натрію і води, гіпотензія, шок, судоми, загальмованість, підвищення рівня креатиніну, гострий панкреатит, набряк зорового нерва, висипка на шкірі, місцеві флебіти.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** При одночасному призначенні гідралазину, нітропрусиду натрію, резерпіну та метилдопи – посилення гіпотензивної дії. Комбінація з тіазидними діуретиками спричиняє побічні ефекти у вигляді гіперурикемії та гіпотензії.

**Схеми призначення.** Вводять в/в протягом 1-2 хв 75 мг (5 мл) діазоксиду. За відсутності ефекту через 5-10 хв вводять 100 мг препарату і так повторюють введення цієї ж дози кожні 10 хв, поки АТ не знизиться до потрібного рівня. Сумарна добова доза не повинна бути більшою 600 мг. Часто діазоксид вводять в/в краплинно зі швидкістю 15-30 мг/хв протягом 30 хв. Всередину – по 25 мг 2 рази на добу.

**Форма випуску:** флакони по 15 мг/мл; 300 мг/20 мл. Виробник – Schering-Plough (США).

**Міноксидил** – як гіпотензивний засіб більш ефективний, ніж гідралазин. Ефективний при важкій гіпертонії і нирковій недостатності. Як і гідралазин, викликає підвищення серцевого викиду, тахікардію та затримку рідини.

**Фармакокінетика.** Період напіввиведення становить близько 4 год. Більш тривалий фармакологічний ефект пояснюють накопиченням препарату та його метаболітів в ендотелії судин. 90 % метаболізується в печінці шляхом утворення глюкуронідів. Виводиться нирками. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

**Показання до призначення:** симптоматичні (ренальна) артеріальні гіпертензії, важка артеріальна гіпертензія, гіпертензія, рефрактерна до іншої гіпотензивної терапії.

**Протипоказання:** підвищена чутливість до препарату, феохромоцитома.

**Побічні ефекти:** збільшення маси тіла, підвищена волосистість, висипка на шкірі, ексудативний перикардит, зміни на ЕКГ (зміни амплітуди і полярності зубця Т), тромбоцитопенія та лейкопенія.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Варто комбінувати міноксидил на початку лікування з  $\beta$ -блокаторами (80-160 мг) або діуретиками. Якщо застосування  $\beta$ -блокаторів протипоказане, то за 1-2 дні до призначення міноксидилу слід дати хворому метилдопу (по 250-500 мг 2 рази на добу) з метою зменшення побічного ефекту – тахікардії.

**Схеми призначення.** Починають терапію з 5 мг міноксидилу на добу (по 2,5 мг 2 рази). Для досягнення терапевтичного ефекту кількість препарату можна збільшувати не частіше 1 разу на 3 дні до досягнення 20-40 мг. Максимальна добова доза – 100 мг (у 2 прийоми).

**Форма випуску:** таблетки по 0,01; 0,0025; 0,005; 0,025; 0,1 г.

#### Препарати та виробники міноксидилу

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Minoxidilum INN	—	—
Алопексил	тб. 0,005; 0,01	Fabre (Франція)
Депрессан	тб. 0,005; 0,01	Chinoïn (Угорщина)
Лонітен, ривіксил	тб. 0,0025; 0,005; 0,01; 0,025	UP John (США)
Мінопа	тб. 0,005; 0,01	Farmos (Фінляндія)

#### Змішані (артеріоло-венозні) вазодилататори

**Нітропрусид натрію** – артеріоло-венозний вазодилататор прямої дії. Швидко знижує АТ при гіпертонічному кризі, але дія його припиняється через 5 хв після закінчення інфузії. Гіпертензивний ефект супроводжується зростанням ЧСС, проте без збільшення серцевого викиду (на відміну від діазоксиду). При зниженні скоротливої здатності міокарда нітропрусид натрію збільшує ударний об'єм та серцевий викид, що є обґрунтуванням до його призначення при набряку легень та СН.

**Фармакокінетика.** Гіпотензивна дія проявляється відразу ж, тривалість дії – 3-5 хв після закінчення інфузії.

**Показання до призначення:** гіпертонічний криз, розшаровуюча аневризма аорти, гостра лівошлуночкова недостатність, кардіоміопатії, керована гіпотензія, післяопераційне лікування хворих з приводу операцій на серці.

**Протипоказання:** артеріовенозні шунти, коарктація аорти.

**Побічні ефекти:** запаморочення, нудота, блювання, серцебиття – при швидкому зниженні АТ; відчуття тривоги, біль за грудиною або в животі. Ці симптоми зникають при повільному введенні.

**Взаємодія з препаратами інших груп.** Хворим зі зниженою ФВ призначають разом з допаміном у малих дозах (3,5 мкг/кг/хв), що викликає зниження легеневого капілярного тиску, зменшує потребу міокарда в кисні.

Небажаним є одночасне призначення гангліоблокаторів тривалої дії та клонідину.

**Передозування.** У разі тривалого лікування або передозування спостерігається виснаження резервів ендogenous тіосульфату, що спричиняє прояви клініки отруєння ціанідом: нудоту, блювання, запаморочення, рожеве забарвлення шкіри.

У такому випадку:

- припиняють інфузію натрію нітропрусиду;
- в/в вводять 100 мг гідроксикобаламіну, розведеного в 100 мл 5 % глюкози (“вільний” ціанід перетворюється на нетоксичний ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>));
- одночасно вводять тіосульфат натрію (12,5 г у 50 мл 5 % глюкози), що є донатором сульфгідрильних груп, блокаду яких викликає ціанід (SH-групи входять до складу тіолових ферментів, що каталізують окисно-відновні процеси в організмі);
- ефективним є введення 3 % нітриту натрію (4-6 мг/кг) протягом 2-4 хв.

Введення нітриту натрію та тіосульфату можна повторити через 2 год у дозах, що відповідають половині початкових.

**Схеми призначення.** Початкова доза – 0,3-1,0 мкг/кг/хв, середньотерапевтична – 3 мкг/кг/хв, максимальна – 8 мкг/кг/хв. Розводять нітропрусид натрію в 250 або 500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину хлористого натрію (швидко розкладається на світлі).

Препарат вводять, поступово збільшуючи дозу (з метою попередження раптового виникнення тахікардії). Поступово зупиняють введення (щоб уникнути синдрому “відміни”).

**Форма випуску:** флакони ліофілізованого порошку для приготування розчину по 50 мг сухої речовини.



## Лікарські форми та виробники нітропрусиду натрію

Препарат	Форма випуску (г)	Виробник
Натрію нітропрурид INN	амп. 0,03; 0,05+розчинник	Неморфарм (Югославія)
Наніпрус	фл. 0,05	Sopharma (Німеччина, Франція)
Ніприд	0,05 акт. реч+2 мл 5 % розчину глюкози в амп.	Roche (Швейцарія)
Наніпрус	амп. 0,03; 0,05+розчинник в амп.	Pharmachim (Болгарія)

**Ізосорбїду динїтрат** (див. розділ “Лікарські засоби, які використовуються при серцево-судинних захворюваннях”).

## Нові антигіпертензивні засоби

### Блокатори рецепторів ендотеліну

**Ендотеліни** – активні біологічні речовини, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу та проявляють як судинозвужуючу, так і судинодилатуючу дії.

Розрізняють кілька форм ендотелінів (ЕТ): ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3.

На сьогодні виявлено два види ендотелінових рецепторів: рецептори ендотеліну типу А (ЕТ<sub>А</sub>) та типу Б (ЕТ<sub>Б</sub>).

Блокатори рецепторів ендотеліну перебувають на різних стадіях вивчення. Застосування одного з них – **бозентану** – показало, що при м'якій артеріальній гіпертензії цей препарат у дозі 0,5 г 1-2 рази на добу проявляє такий же гіпотензивний ефект, як і еналаприл у дозі 20 мг на добу. Є.П. Свіщенко (2002) наводить перелік таких блокаторів рецепторів ендотеліну:

- блокатори ЕТ<sub>А</sub>- та ЕТ<sub>Б</sub>-рецепторів (**ТАК-044, бозентан, PD-145065, L-744453, SB-209670** та ін.);
- блокатори ЕТ<sub>А</sub>-рецепторів (**BQ-123, BQ-610, PD-155080, BMS-182824** та ін.);
- блокатори ЕТ<sub>Б</sub>-рецепторів (**BQ-788, RO-468443**).

### Блокатори та активатори серотонінових рецепторів

Серотонін бере участь у діяльності ЦНС, є одним з “гормонів радості”, попереджуючи виникнення депресій, відіграє велику роль у регуляторних процесах діяльності серцево-судинної системи, сприяє появі запалення та алергічних реакцій.

Серотонінові рецептори бувають таких типів: 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> та 5HT<sub>4</sub>.

Селективний блокатор 5HT<sub>2</sub>-рецепторів **кетансерин** не знайшов широкого антигіпертензивного застосування, оскільки провокував виникнення аритмій.

До активаторів серотонінових рецепторів відносять **урапідил**, який має ще й  $\alpha_1$ -адреноблокуючі властивості.

**Форми випуску** урапідилу: капсули по 30, 60 та 90 мг (ретардні форми); ампули для в/в введення у вигляді 0,5 % розчину по 5 та 10 мл.

## Інгібітори нейтральної ендопептидази

У передсердях синтезується речовина – передсердний натрійуретичний фактор, який спричиняє посилення виділення натрію і води. Ферментонейтральна ендопептидаза інактивує цей пептид, сприяючи підвищенню АТ.

Група інгібіторів нейтральної пептидази представлена такими препаратами: **омапатрилатом, міксанприлатом, аладотрилатом, сампатрилатом** та ін. Вивчення механізмів їх впливу на артеріальну гіпертензію продовжується.

## Антагоністи допамінових рецепторів

Допамінові рецептори поділяють на 2 типи: допамін<sub>1</sub> та допамін<sub>2</sub>. У разі стимуляції допамін<sub>2</sub>-рецепторів, які розташовані на пресинаптичних мембранах периферичних адренергічних нервових закінчень, спостерігається зниження АТ (внаслідок блокади вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень).

**Кармоксирол** – селективний агоніст допамін<sub>2</sub>-рецепторів, який знижує АТ, але має ряд побічних ефектів (нудота, блювання), що обмежує його використання.

## Інгібітори реніну

До цієї групи відносять препарати, які перешкоджають дії реніну на процес утворення ангіотензину I: **ремікірен, еналкірен, занкірен, FK-906**.

У зв'язку з поганою біодоступністю пероральних форм цих медикаментів, вони поки що не знаходять широкого застосування.

## ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ

Гіпертензивні кризи – це раптове підвищення АТ, яке супроводжується ознаками ураження органів-мішеней або вегетативної нервової системи. Найчастіше це ознаки гіпертензивної енцефалопатії, гострі коронарні синдроми, інсульты, гіпоталамічні пароксизми (діенцефально-вегетативний криз).

## **Класифікація гіпертензивних кризів**

**I. Ускладнені гіпертензивні кризи** – стани, що потребують негайного (протягом 1 год) зниження АТ у зв'язку з розвитком таких ускладнень, як:

- гостра гіпертензивна енцефалопатія;
- нестабільна стенокардія;
- інфаркт міокарда;
- гостра лівошлуночкова недостатність;
- транзиторна ішемічна атака;
- інсульт;
- розшаровуюча аневризма аорти;
- небезпечні для життя аритмії (пароксизмальні тахікардії, шлуночкові екстрасистолії високих градацій);
- кровотечі;
- гостра ниркова недостатність.

**II. Неускладнені гіпертензивні кризи** – стани, які потребують зниження АТ протягом 12-24 год. Це:

- церебральний неускладнений криз;
- гіпоталамічний пароксизм (діенцефально-вегетативний криз);
- значне підвищення АТ у ранній післяопераційний період (загроза виникнення кровотечі);
- кардіальний неускладнений криз;
- підвищення систолічного АТ до 240 мм рт. ст., діастолічного – до 140 мм рт. ст.

На першому етапі знижують АТ частково (на 20-25 %), необов'язково до нормальних показників. Надто швидке зниження АТ може викликати таке небезпечне ускладнення, як гіперперфузія органів-мішеней (серця, мозку, нирок). Тому в перші години лікування кризи АТ не зменшують нижче 160/100 мм рт. ст. У хворих старечого віку або при наявності цереброваскулярної патології зниження АТ повинно бути ще повільнішим.

## Методика призначення гіпотензивних препаратів для лікування ускладнених гіпертензивних кризів

Препарат	Спосіб призначення	Початок дії	Максимум дії	Тривалість дії	Показання до призначення
1	2	3	4	5	6
Нітрогліцерин	5 мл 1 % розчину розводять у 500 мл фіз. розчину, вводять в/в краплинно з початковою швидкістю 4 краплі за 1 хв, збільшуючи її кожні 10 хв на 2 краплі за 1 хв до 15-20 крапель за 1 хв	<1 хв	1-2 хв	2-5 хв	набряк легень, ІМ, нестабільна стенокардія
Натрію нітропрусид	в/в краплинно 50-100 мг у 250-500 мл 5 % розчину глюкози із швидкістю від 4 до 16 крапель за 1 хв. Контроль АТ!	<1 хв	1-2 хв	2-5 хв	набряк легень, ІМ, нестабільна стенокардія, розшаровуюча аневризма аорти
Діазоксид (гіперстаг)	в/в протягом 1-2 хв 75 мг (5 мл) діазоксиду, при потребі через 5-10 хв вводять 100 мг і так кожні 10 хв, поки АТ не знизиться	1-2 хв	2-4 хв	5-12 год	гіпертензивний криз при енцефалопатії, еклампсії, гострому гломерулонефриті
Еналаприл	в/в 1,25-5 мг препарату, розведеного в 50 мл 5 % глюкози	15-30 хв	1-4 год	6-12 год	гіпертонічна хвороба, гіпертензивний криз при хронічній нирковій недостатності, гострій лівшлуночковій недостатності
Гідралазин (апресин)	в/в болосно 10-20 мг у 20 мл ізотон. розчину або в/в краплинно 0,5 мг/хв або в/м 10-50 мг	10-20 хв	20-45 хв	1-6 год	переважно еклампсія
Нікардипін	в/в краплинно 5-15 мг за 1 год	через 5-10 хв	0,5-1 год	від 15 хв до 12 год (при три-валій інфузії)	ефективний при більшості кризів, не можна застосовувати при ІХС та СН

1	2	3	4	5	6
Верапаміл	в/в повільно 2-4 мл 0,25 % розчину розведеного в 10 мл 0,9 % розчину хлористого натрію; в/в краплинно 2 мл 0,25 % розчину, розведеного в 100 мл ізотон. розчину, не раніше ніж через 30 хв після струмінного введення	1-5 хв	10-15 хв	30-60 хв	ефективний при гіперкінетичному типі порушення гемодинаміки, пароксизмальних суправентрикулярних порушеннях ритму
Німодипін	в/в краплинно 15 мкг/кг за 1 год, потім 30 мкг/кг за 1 год. Розчинити у фіз. розчині або 5 % глюкози	10-20 хв	1 год	2-4 год	при субаракноїдальних крововиливах, ішемічних інсультах
Лабеталол	в/в 20 мг за 2 хв, далі 20-80 мг кожні 10 хв. В/в краплинно 200 мг у 200 мл 5 % глюкози (2 мг за 1 хв – 20 крапель за 1 хв)	5-10 хв	1-4 год	4-8 год	гіпертензивний криз при феохромомцитомі, відміні клофеліну; протипоказання: гостра лівошлуночкова недостатність
Пропранолол	в/в краплинно 2-5 мл (2-5 мг) 0,1 % розчину в 15-20 мл фіз. розчину, підтримуюча доза – 0,5-1,2 мг кожні 4-6 год	5 хв	20-30 хв	2-4 год	ГКС, розшаровуюча аневризма аорти
Есмолол	в/в краплинно (розчинити до концентрації не більше 10 мг/мл) 500 мкг/кг за 1 хв упродовж 1-4 хв; підтримуюча інфузія – 25-300 мкг/кг за 1 хв під контролем АТ і ЧСС	негайно під час введення		до 30 хв після закінчення інфузії	гіпертензивний криз при розшаровуючій аневризмі аорти з тахікардією, аритміями
Пентамін	в/в струмінно болюсно або в/в краплинно 20-100 мг, р/м 20-50 мг	10-15 хв	20-30 хв	2-6 год, іноді до 12 год	набряк легень, гіпертензивна енцефалопатія
Триметафану камзилат (арфонад)	в/в краплинно 1-4 мл за 1 хв (1 мл 0,05-0,10 % розчину в 250 мл 5 % розчину глюкози або фіз. розчину)	<1 хв	5 хв	10 хв	гостра гіпертонічна енцефалопатія, набряк мозку, розшаровуюча аневризма аорти

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6
Клонідин	в/в 0,5-1,0 мл препарату, розведеного в 10 мл фіз. розчину, або в/м 0,5-2,0 мл 0,01 % розчину	3-6 хв	15-20 хв	2-6 год	гіпертензивний криз за відміни клофеліну, не бажано при інсультах
Метилдопа	в/в краплинно 250-500 мг у 100 мл 5 % глюкози (за 30-60 хв), можливе повторне введення через 6 год	1-3 год	3-5 год	6-10 год	еклампсія, прееклампсія
Фуросемід	в/в повільно 40-160 мг	10-15 хв	25-30 хв	5-12 год	гіпертензивна енцефалопатія, гіпертензивний криз з лівошлуночною недостатністю, гіпертензивний криз на фоні ниркової недостатності
Торасемід	в/в повільно 20-50 мг				гіпертензивний криз з гострою лівошлуночною недостатністю, гіпертензивний криз при хронічній нирковій недостатності, гіпертензивна енцефалопатія
Фентоламін	в/в 1-3 мл 0,5 % розчину	1-2 хв	2-5 хв	3-10 хв	гіпертензивний криз при феохромцитомі, синдромі "відміни" клофеліну
Аміназин	в/в 2 мл 2,5 % розчину, розведеного у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду	0,5-1 год	2-3 год	6 год	гіпертензивний криз при внутрішньоочерепному крововиливі, гіпертензивній енцефалопатії

## Схеми призначення гіпотензивних засобів для лікування неускладнених гіпертензивних кризів

Препарат	Схема призначення	Початок дії (хв)	Тривалість дії (год)	Показання до призначення	Протипоказання
1	2	3	4	5	6
Клонідин	0,075-0,150 мг під язик або в/в 0,5-1,0 мл 0,01 % розчину, розведеного в 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, або в/м 1,0-2,0 мл 0,01 % розчину	30-60 5-15	2-6	гіпертензивний криз при ІХС із супровідною стенокардією, тахікардіями, тахіаритміями	синусова брадикардія, СА- та АВ-блокади, інсульти, хворі, які застосовують для лікування серцеві глікозиди
Пропранолол	20-80 мг під язик, всередину	30-60	2-3	гіпертензивний криз на фоні ІХС, стенокардії, при хронічній нирковій недостатності, гіперкінетичному типі гемодинаміки	бронхіальна астма, СА- та АВ-блокади, брадикардія, важкий перебіг цукрового діабету
Метопролол	25-50 мг всередину	30-60	4-5	гіпертензивний криз при ІХС, стенокардії, тахіаритміях, гіперкінетичному типі гемодинаміки	Брадикардія, СА- та АВ-блокади
Лабетолол	50-200 мг під язик, всередину	30-60	2-4	гіпертензивний криз при феохромоцитомі	синдром бронхіальної обструкції
Каптоприл	25-50 мг під язик або всередину	через 30	4	Гіпертензивний криз при хронічній нирковій недостатності, цукровому діабеті	стеноз ниркових артерій, аортальний стеноз, вагітність

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6
Катапресан	50 мг каптоприлу+25 мг гідрохлортіазиду, при необхідності – повторно через 1 год	30-60	2-4	гіпертензивний криз при хронічній нирковій недостатності, обструктивних захворюваннях бронхів, артеріальна гіпертензія в поєднанні з ІХС, у т.ч. перенесений ІМ	стеноз ниркових артерій, аортальний стеноз, вагітність
Празозин	1-2 мг під язик, всередину	30-60	2-4	гіпертензивний криз при цукровому діабеті, інсулінорезистентності, аденомі передміхурової залози	ІХС, стенокардія, люди з темною шкірою
Ніфедипін	5-10 мг всередину	30-60	4-7	гіпертензивний криз при ізольованій систолічній гіпертензії в людей похилого віку на фоні брадикардії, АВ-блокади	ІХС, стенокардія, тахікардії та тахіаритмії, гострий ІМ



## Сучасні принципи лікування хворих з артеріальною гіпертензією

1. Якщо систолічний АТ  $\geq 160$  мм рт. ст., а діастолічний  $\geq 100$  мм рт. ст., необхідно призначити хворим медикаментозне лікування.
2. Мета терапії – зниження систолічного АТ менше 140 мм рт. ст., діастолічного – менше 90 мм рт. ст.
3. Тривалість – систематичне лікування протягом усього життя хворого.
4. Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія (частіше спостерігається в похилому віці) підлягає медикаментозній корекції, мета якої – поступове зниження систолічного АТ до 140 мм рт. ст. і менше.
5. Перевагу необхідно віддавати препаратам тривалої дії, що попереджує коливання АТ протягом доби і зручно для хворого (1 таблетка на день).
6. При виборі схем і препаратів для лікування артеріальної гіпертензії обов'язково потрібно провести цілодобовий моніторинг АТ з метою визначення добового індексу (ДІ) та групи, до якої належить конкретний хворий залежно від ступеня зниження АТ у нічний час.

Систематичне коливання АТ протягом доби в здорових людей, як і у хворих з артеріальною гіпертензією, має двофазний характер, що характеризується зниженням АТ вночі на 10-20 % порівняно з денними показниками. Вираження двофазного ритму оцінюють за допомогою ДІ, який вираховують за формулами:

$$ДІ_{\text{АТ сист.}} = \frac{\text{середньоденний АТ сист.} - \text{середньонічний АТ сист.}}{\text{середньоденний АТ сист.}} \cdot 100\%$$

$$ДІ_{\text{АТ діаст.}} = \frac{\text{середньоденний АТ діаст.} - \text{середньонічний АТ діаст.}}{\text{середньоденний АТ діаст.}} \cdot 100\%$$

За ступенем зниження АТ у нічний період виділяють такі групи хворих:  
**1-ша група – Dippers** (від англ. dip – занурення). Пацієнти з нормальним нічним зниженням АТ. Крива АТ вночі має ковшоподібне заглиблення. У цій групі ризик розвитку ускладнень мінімальний. ДІ – в межах 10-20 %.

**2-га група – Non-dippers.** Особи з недостатнім нічним зниженням АТ (ДІ < 10 %) – до 25 % хворих на гіпертонічну хворобу з важкою артеріальною гіпертензією, деякими симптоматичними артеріальними гіпертензіями (первинний альдостеронізм, синдром Кушинга, феохромоцитома, реноваскулярна артеріальна гіпертензія). Недостатнє зниження АТ у нічний час збільшує ймовірність виникнення таких ускладнень, як інсульти та інфаркти, ураження нирок (мікроальбумінурія) та гіпертрофія лівого шлуночка.

**3-тя група – Over-dippers, або extrem-dippers** (надзанурення). Пацієнти зі значним зниженням АТ вночі. ДІ > 20 %. У таких хворих виявляють велику кількість безсимптомних уражень мозку (лакунарні інсульти).

**4-та група – Night-peakers.** Пацієнти з нічною гіпертензією, в яких нічний АТ перевищує денні показники, Ді має від'ємне значення. Вважають, що це найбільш важкі хворі, в яких найчастіше розвиваються ускладнення артеріальної гіпертензії та утрудненою є медикаментозна корекція гіпертензії.

Хворі 1-ї групи потребують значних доз антигіпертензивних препаратів в денні години і мінімальних – у нічні. Пацієнтам 2-ї групи необхідна цілодобова терапія комбінацією медикаментів. Особи, які належать до 3-ї групи, повинні отримувати гіпотензивні засоби в денний час, разом із тим, їм потрібно проводити терапію, яка покращує мозковий кровообіг, попереджує виникнення інсультів та гіперперфузійних ішемічних ускладнень мозку. При лікуванні хворих 4-ї групи особливу увагу слід звернути на зниження АТ у нічні години доби, в другій половині дня їм необхідно призначити медикаменти з 24-годинною тривалістю дії.

До найбільш ефективних препаратів з найменш вираженою побічною дією відносять так звані препарати **першої лінії**. Це:

**Діуретики:**

- тіазидові: *гідрохлортіазид*;
- тіазидоподібні: *хлорталідон, клопамід*;
- тіазидоподібні з вазодилатуючими властивостями: *індапамід, ариффон-ретард*;
- калієзберігаючі: *спіронолактон, амілорид, тріамтерен*.

**Блокатори β-адренорецепторів:**

- а) без вазодилатуючих властивостей:
  - неселективні: *пропранолол, надолол, окспренолол та ін.*;
  - β<sub>1</sub>-селективні: *бісопролол, метопролол, атенолол та ін.*;
- б) з вазодилатуючими властивостями:
  - неселективні: *піндолол, бопіндолол*;
  - β<sub>1</sub>-селективні: *небіволол, целіпролол та ін.*;
- в) блокатори α- та β-адренорецепторів з вазодилатуючими властивостями: *лабетолол, карведилол*.

**Антагоністи кальцієвих каналів:**

- дигідропіридинові похідні: *ніфедипін тривалої дії, фелодипін, ісрадипін, амлодипін, лацідипін та ін.*;
- бензодіазепінові похідні: *дилтіазем тривалої дії*;
- фенілалкіламіни: *верапаміл тривалої дії, галопаміл*.

**Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ):** каптоприл, еналаприл, периндоприл, фозиноприл, лізиноприл, моексиприл та ін.

**Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) – блокатори АТ I:** лозартан, ірбезартан, валзартан, кандезартан та ін.

Блокатори α<sub>1</sub>-адренорецепторів: *доксазозин, празозин, теразозин*.

До основних препаратів **другої лінії** належать:

- а) алкалоїди раувольфії: *резерпін та ін.*;
- б) комбіновані препарати раувольфії, гідрохлортіазиду та дигідролазину: *адельфан-езидрекс, алсидрекс, релсидрекс, трирезид та ін.*;
- в) інші комбіновані препарати резерпіну: *синепрес, кристепін, норматенс та ін.*;
- г) агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів: *клофелін, метилдопа, гуанфацин, гуанабенз*;
- д) агоністи  $I_1$ -імідазолінових рецепторів: *моксонідин, рилменідин*;
- е) вазодилататори: *гідралазин, міноксидил, нітропрусид натрію, ізосорбиду динітрат та ін.*;
- є) гангліоблокатори: *пентамін, бензогексоній*.

Залежно від механізму підвищення АТ препаратами вибору є:

- при натрій-об'ємозалежній артеріальній гіпертензії: **діуретики, антагоністи кальцію, які також мають діуретичну дію**;
- при гіперреніновій формі (ангіотензинозалежній): **інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II**;
- при гіперадренергічній формі:  **$\beta$ -адреноблокатори (без внутрішньої симпатоміметичної активності), агоністи імідазолінових рецепторів, антагоністи кальцієвих каналів (фенілалкіламіни та бензодіазепіни)**.

При лікуванні хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією слід віддавати перевагу антагоністам рецепторів ангіотензину II (АРА II), блокаторам  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністам кальцію та агоністам імідазолінових рецепторів.

Ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію лікують переважно антагоністами кальцію тривалої дії, агоністами  $\alpha_2$ -адренорецепторів (у разі відсутності паркінсонізму), діуретиками в невеликих дозах, інгібіторами АПФ (якщо артеріальна гіпертензія поєднується із СН та ФВ < 40 %).

**У разі поєднання артеріальної гіпертензії з іншими захворюваннями, симптомами або порушеннями обміну речовин** слід дотримуватись таких рекомендацій:

- у хворих з *гіпертиреозом* препаратами вибору є  $\beta$ -адреноблокатори, симпатолітики (препарати раувольфії);
- при супровідній *хронічній серцевій недостатності* – інгібітори АПФ, АРА II, діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори;
- у пацієнтів з перенесеним *інфарктом міокарда* – блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, АРА II, антагоністи кальцієвих каналів (бензодіазепіни, фенілалкіламіни);
- при поєднанні зі *стенокардією, ІХС* – блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, АРА II, антагоністи кальцію (бензодіазепіни, фенілалкіламіни);

- у хворих з *тахіаритміями* та *тахікардіями* – блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністи кальцію (бензодіазепіни та фенілалкіламіни), АРА II, агоністи імідазолінових рецепторів;
- у разі супровідної *брадикардії* – дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії, блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, АРА II;
- у хворих з *остеопорозом* – діуретики, АРА II, інгібітори АПФ;
- у пацієнтів з *аденомою передміхурової залози* –  $\alpha_1$ -адреноблокатори;
- при поєднанні з *глаукомою* –  $\beta$ -адреноблокатори (тимолол), агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів;
- у хворих на *цукровий діабет* – агоністи імідазолінових рецепторів, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, АРА II;
- в разі поєднання з *хронічною нирковою недостатністю* – інгібітори АПФ, АРА II, петльові діуретики, антагоністи кальцію, ліпофільні  $\beta$ -адреноблокатори;
- при супровідній *гіперурикемії* – інгібітори АПФ, АРА II, антагоністи кальцію,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів;
- у хворих *молодого віку з нападами мігрені* –  $\beta$ -адреноблокатори, агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів;
- у пацієнтів з *гіперліпідеміями* – інгібітори АПФ, АРА II, антагоністи кальцію, агоністи імідазолінових рецепторів;
- у разі наявності *хронічних обструктивних захворювань бронхів* – діуретики, АРА II, антагоністи кальцієвих каналів, блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів, гангліоблокатори;
- в період *вагітності* – метилдопа, гідралазин, дигідропіридинові тривалої дії;
- при *гіперальдостеронізмі* – верошпірон;
- у хворих з *порушенням периферичного кровообігу* – антагоністи кальцію, АРА II, інгібітори АПФ, периферичні вазодилататори;
- у пацієнтів з *хронічною цереброваскулярною недостатністю* – антагоністи кальцію, АРА II, інгібітори АПФ, гангліоблокатори;
- при вираженій *гіпертрофії лівого шлуночка* – інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, АРА II, діуретики,  $\beta$ -блокатори;
- у хворих із супровідним *стенозом ниркових артерій* –  $\beta$ -блокатори, антагоністи кальцієвих каналів (бензодіазепіни, фенілалкіламіни), периферичні вазодилататори, діуретики;
- при *депресивних станах* – АРА II, інгібітори АПФ.

Часто монотерапія при помірній та високій артеріальній гіпертензії недостатньо результативна, в такому випадку хворому слід призначати 2-4-компонентні схеми лікування.

Рекомендовані двокомпонентні схеми:

- діуретик+ $\beta$ -блокатор;
- діуретик+антагоніст кальцію;

- діуретик+інгібітор АПФ;
- діуретик+АРА II;
- $\beta$ -блокатор+антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду;
- інгібітор АПФ+антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду.

*Трикомпонентні схеми:*

- діуретик+антагоніст кальцію+інгібітор АПФ;
- діуретик+ $\beta$ -блокатор+вазодилатор;
- антагоніст кальцію+ $\beta$ -блокатор+інгібітор АПФ;
- $\alpha_1$ -блокатор+ $\beta$ -блокатор+діуретик;
- діуретик+вазодилатор+антиадренергічний препарат із центральним механізмом дії.

Хворим зі злоякісною артеріальною гіпертензією чи в разі рефрактерності до терапії призначають **чотири- або п'ятикомпонентні схеми** (препарати у великих дозах):

- АРА II (інгібітор АПФ)+діуретик+антагоніст кальцію (дигідропіридиновий)+ $\beta$ -адреноблокатор+агоніст  $\alpha_2$ -адренорецепторів;
- АРА II (інгібітор АПФ)+діуретик+ $\beta$ -адреноблокатор+агоніст імідазолінових рецепторів+блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів;
- АРА II (інгібітор АПФ)+периферичний вазодилатор+агоніст імідазолінових рецепторів+діуретик+блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторів;
- $\beta$ -адреноблокатор+антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду+діуретик+алкалоїд раувольфії+інгібітор АПФ.

## Список літератури

1. Актуальні питання діагностики та лікування артеріальної гіпертензії / За ред. В.З. Нетяженка. – К.: ТОВ “Джулія”, 1997. – 306 с.
2. Амосова Е.Н. Применение фраксипарина при острых коронарных синдромах // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 2/10. – С. 129-134.
3. Амосова К.М. Атеросклероз: нові факти про холестерин // Журн. практ. лікаря. – 1996. – № 5. – С. 34-38.
4. Амосова К.М. Клінічна кардіологія: У 2 т. – К.: Здоров'я – Книга-плюс, 1998. – Т. 1. – 710 с.
5. Кошля В.І., Дмитрієва С.М. Антигіпертензивна активність лозартану в процесі комплексної терапії хворих на гіпертонічну хворобу. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 40.
6. Безюк М.М., Нагнибіда Є.М. Кордарон: ефективність та безпечність // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 3/5. – С. 97-100.
7. Богацька Л.Н., Новикова С.Н. Дисліпопротеїнемія та їх корекція // Лікування та діагностика. – 1997. – № 1. – С. 20-24.
8. Братусь В.В., Лутай М.І., Талаєва Т.В. Актуальні аспекти патогенезу атеросклерозу: холестерин, тригліцериди, модифіковані ліпопротеїни // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 4. – С. 5-13.
9. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения комбинации антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 6/20. – С. 19-26.
10. Воронков Л.Г. Застосування бета-адреноблокаторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 7-8. – С. 114-117.
11. Воронков Л.Г., Образцова Г.Г. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функции левого желудочка при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 36-38.
12. Клінічні та фармакодинамічні ефекти ренітеку у хворих із застійною серцевою недостатністю / Воронков Л.Г., Рябенко Д.В., Мхітарян Л.С. та ін. // Укр. кардіол. журн. – 1994. – № 1. – С. 67-69.
13. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. – М.: Медицина, 1965. – 492 с.
14. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М.: Известие, 1997. – 400 с.
15. Голиков А.П., Борисенко А.П., Бабков В.К. Гипертонические кризы (вопросы классификации и экстренной помощи) // Тер. арх. – 1976. – № 10. – С. 8-14.
16. Граціанський М.А. Два ключових дослідження ефективності статинів // Кардіологія. – 1998. – № 3. – С. 75-78.
17. Губский Ю.И., Богданова Л.А., Лобенко А.А. Зарубежные лекарственные препараты: Фармакотерапевтический справочник. – К.: Здоров'я, 1998. – 571 с.
18. Давидович О.В., Куць В.О. Використання антагоністів кальцієвих каналів у лікуванні артеріальної гіпертензії та їх вплив на регресію гіпертрофії лівого шлуночка // II Національний з'їзд фармакологів України, 1-4 жовтня 2001 р. – С. 71-72.
19. Давидович О.В., Давидович Н.Я. Антагоністи кальцієвих каналів: сучасна класифікація, механізм дії, показання до застосування – С. 116-117.

20. Давидович О.В., Куць В.О., Давидович Н.Я. Антигіпертензивна терапія на фоні цукрового діабету // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 33.
21. Денисюк В.І. Аритмії серця. – Вінниця: Логос, 1999. – 517 с.
22. Дзяк Г.В., Васильева Л.И. Артериальная гипертензия. Современные представления о патогенезе и лечении. – Днепропетровск, 1998. – 151 с.
23. Дядык А.И., Ватутин Н.Т., Грищенко П.В. Патогенез фибрилляции предсердий // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 3. – С. 63-67.
24. Едвард К. Чанг. Невідкладні стани в кардіології. – К., 1997. – 415 с.
25. Замотаев И.П., Лозинский Л.Г., Керимов З.Є. Современные представления о патогенезе, прогнозировании и лечении пароксизмальных форм мерцательной аритмии // Кардиология. – 1990. – № 5. – С. 105-109.
26. Зарубежные лекарственные препараты, разрешенные к медицинскому применению в Республике Беларусь: Справочник / Под ред. В.Е. Кратенко, Г.В. Годовальникова. – Минск, 1995. – Дополнение 1. – 74 с.
27. Застосування β-адреноблокаторів у лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю: Методичні рекомендації. – К., 2001. – 23 с.
28. Кардіологія в таблицях і схемах / За ред. М. Фріда і С. Грайне. – М.: Практика, 1996. – 728 с.
29. Клиническая эффективность цитопротекторного препарата триметазида в комплексной терапии больных с нестабильной стенокардией и его влияние на спектр жирных кислот сыворотки их крови / Амосова Е.Н., Кротенко А.В., Ширококов В.П. и др. // Укр. кардіол. журнал. – 1999. – № 4. – С. 39-42.
30. Компендиум “Лекарственные препараты” / Под ред В.Н. Коваленко и А.П. Викторова. – К., 2001-2002. – 1200 с.
31. Корж А.Н., Жмуро А.В., Заика Е.Е. Агонисты рецепторов имидазолина – новый класс антигипертензивных средств // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 3. – С. 67-71.
32. Кухарчук В.В., Татарчук Є.М., Брюховецький В.І. Основні результати науководслідницьких робіт по напрямку “Атеросклероз” // Вісник Російської академії медичних наук. – 1998. – № 7. – 62 с.
33. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. – С.Пб.: ИКФ “Фолиант”, 1999. – 640 с.
34. Лекарства, которые Вы выбираете: Справочник ЗАО “СИА Интернейшнл ЛТД” и ЗАО “ТФ МИР”. – С. Пб., 1999. – 704 с.
35. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. – М.: Астрафарм сервис, 2001. – 7-ме изд. – 605 с.
36. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. – М.: Астрафармсервис, 1993. – 717 с.
37. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т. – М.: Медицина, 1993. – Т. 1. – 638 с.
38. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 665 с.
39. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапія аритмій. – К.: Оверлей, 1995. – 222 с.
40. Мала Л.Т., Целуйко В.Й., Чернишов В.А. Статини в первинній та вторинній профілактиці атеросклерозу та його ускладнень. – Харків, 1998. – 26 с.
41. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. – К.: Здоров'я, 1994. – 624 с.

42. Мешков А.П. Аритмии сердца – диагностика и лечение. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1999. – 134 с.
43. Міжнародна фармакопея. Специфікації для контролю якості фармацевтичних препаратів: У 3 т. – Женева: ВООЗ, 1990. – Т. 3, 3-тє вид. – 434 с.
44. Мойсєєв С.В. Зокор: нові можливості в лікуванні дисліпідемій // Практикуючий врач. – 1996. – № 3. – С. 26-28.
45. Нетяженко В.З., Черкашин К.Б. Гепарины низкой молекулярной массы в лечении острого коронарного синдрома // Фармновости. – 1998. – № 3-4. – 32 с.
46. Нечай С. Російсько-український медичний словник з іншомовними назвами. Фонд “Трєте Тисячоліття”. – К.: 2000. – 429 с.
47. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. – М.: Медицина, 1990. – 159 с.
48. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: В 5 т. – Минск: Вышэйшая школа – Витебск: Белмедкнига, 1997. – Т. 3, Книга 1. – 445 с.
49. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: В 5 т. – Минск: Вышэйшая школа – Витебск: Белмедкнига, 1997. – Т. 3, Книга 2. – 465 с.
50. Ольбінська Л.І. Артеріальна гіпертензія: Підручник. – М.: Медицина, 1998. – С. 163-188.
51. Дзяк Л.А. Опыт применения препарата фраксипарин в лечении острых церебральных ишемий // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 4/12. – С. 76-80.
52. Основные лекарственные средства АО “Фармарус биомедицинские технологии”. – М., 1997. – 297 с.
53. Пархоменко А.Н. Клинико-патофизиологическое обоснование применения каптоприла у больных пожилого возраста // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 5/7. – С. 62-64.
54. Первый опыт применения тканевого активатора плазминогена при инфаркте миокарда в Украине: данные многоцентрового исследования / Амосова Е.Н., Малая Л.Т., Дзяк Г.В. и др. // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 3. – С. 51-55.
55. Переліки зареєстрованих в Україні лікарських засобі // Нормативні документи № 7-8, липень-серпень 1998 р. – 88 с.
56. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. – М., 1999. – Ч. 1. – 211 с.
57. Применение низкомолекулярного гепарина фраксипарина у больных острым инфарктом миокарда после проведения фибринолитической терапии с использованием стрептокиназы / Пархоменко А.Н., Скаржевский А.А., Иркин О.И. и др. // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 19-22.
58. Регистр лекарственных средств России РЛС-Доктор: Ежегодный сборник. – М., 2002. – Вып. 5. – 959 с.
59. Регуляция артериального давления в норме и патологии / Алмазов В.А., Цырман В.А., Маслова Н.П. и др. – Л.: Наука, 1983. – 160 с.
60. Рекомендації з лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – 30 с.
61. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 1999. – 50 с.
62. Розер М.Р. Антиаритмические средства: обучение врачей и фармакологов // Кардиология. – 1996. – № 6. – С. 19-28.



63. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. – К.: Морион, 2001. – 527 с.
64. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії Є.П.Свищенко, О.Г. Купчинська, Л.В. Безродна, А.Н. Міщенко // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 7. – С. 9-28.
65. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. – М., 1997. – 174 с.
66. Синоніми лікарських засобів / За ред. Р.В. Богатирьової, Ю.П. Спіженка, В.М. Войцехівського та ін. – К.: Каб. Міністрів України, Держ. АК “Ліки України”, 1999. – 131 с.
67. Синоніми лікарських засобів. ДАК “Ліки України”, – К.: 1999. – 135 с.
68. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Морион, 2001 176 с.
69. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Антиаритмические препараты: классификация, механизм действия, принципы выбора препаратов в клинической практике // Кардиология. – 1993. – № 1. – С. 7-11.
70. Современные методы профилактики и лечения тромбоемболических осложнений в интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Е.Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2000. – 38 с.
71. Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология. – М.: Универсум Паблишинг, 1995. – 238 с.
72. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – Вінниця, 2002. – 4-те вид. – 350 с.
73. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. – М.: Медицина, 1991. – 302 с.
74. Татарский Б.А., Воробьев И.В., Шубик Ю.В. Эффективность соталола при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях // Вестник аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 37-42.
75. Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України, 1-4 жовтня 2001 р. – Дніпропетровськ, 2001. – 314 с.
76. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // Биохимия. – 1998. – № 1. – С. 3-11.
77. Частные вопросы диагностики и лечения аритмий / Под ред. П.И. Филин, А.П. Киричек, В.И. Садовой и др. – Симферополь, 2002. – 24 с.
78. Чекман І.С. Клінічна фармакологія гіпотензивних засобів. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту // Лік. справа. – № 4. – С. 22-26.
79. Шектман Г., Хайст Дж. Зависимость эффекта гипохолестеринемических лекарственных средств от их дозы, значение для выбора терапии // Международный журнал мед. практики. – 1997. – № 5. – С. 34-44.
80. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь: Руководство для врачей В кн.: Болезни сердца и сосудов / Под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 147-197.
81. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. – М., 2001. – 8-ме изд. – 1497 с.
82. Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
83. A consensus report on antiarrhythmic drug use / Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. et al. // Clin. Cardiol. – 1994. – Vol. 17. – P. 103-116.
84. Allan D.R., Penner S.R., Smyth D.D. Renal imidazoline preferring sites and solute excretion in the rat // Brit. J. Pharmacology. – 1993. – Vol. 108. – P. 870-875.

85. Antman T.M. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B Trial // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 911-921.
86. Aronow W.S. Treatment of ventricular arrhythmias in older adults // *Am. Geriatr. Soc.* – 1995. – Vol. 43, № 6. – P. 688-695.
87. Bushe C. The treatment atrial flutter with highdose amiodarone // *J. Roy Soc.* – 1989. – Vol. 82, № 1. – P. 52-53.
88. Cant N.F., Worley R.J. Hypertension in pregnancy: Concepts and management. – New York, 1980. – 214 p.
89. Mexiletine antagonizes effects of sotalol on QT-interval duration and its proarrhythmic effects in a canine model of torsade depointes F.Chezalvied-Guilbert, J. Davy, J.M. Poirer, J. Weissenburger // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 787-792.
90. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 686-687.
91. Combination of celiprolol and amiodarone in the treatment of recurrent ventricular tachycardia / Tonet J., Hidden F., Haditch L. et al. // *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. – 1996. – Vol. 45, № 1. – P. 18-23.
92. Dhupa N., Proulx J. Hypocaliemia and hypomagnesemia // *Vet. Clin. Nort. Am. Small Anim. Pract.* – 1998. – Vol. 28, № 3. – P. 587-609.
93. Di Marco I.P., Haines D.E. Sudden cardiac death. – *Cerr.* // *Probl. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15, № 4. – P. 183-232.
94. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research / Braunwald E., Jones R.H., Marc D.B. et al. // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, № 1. – P. 613-622.
95. Diastolic performance role of renin-angiotensin-aldosteron system // First Int. Meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (April 1, 1995, Amsterdam). Highlights of satellite Symp. – 1995. – P. 4-5.
96. Dominiac P. Historic aspects in the identification of the I<sub>1</sub>-receptor and the pharmacology of the imidazolines // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 1994. – Vol. 8. – P. 21-25.
97. Effect of atenolol and diltiazem on heart rate period variability on normal persona / Cook J.R., Bigger J.T., Kleiger R.E. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 480-484.
98. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction / Waldo A.L., Camm A.J., deRuyter H. et al. for the SWORD investigators // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 7-12.
99. Effects of amiodarone, sematilide and sotalol on QT dispersion / Cui G., Sen L., Sager P. et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 896-900.
100. Effects of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans / Daoud E.D., Bogun F., Goyal R. et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600-1606.
101. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction / Diodati J., Theroux P., Latour J.G. et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 683.
102. Fletcher R.D. Sudden cardiac death after myocardial infarction // *Drugs*. – 1991. – Vol. 41 (Suppl. 2). – P. 1-8.

103. Goldhaber C.Z. Thrombolysis for pulmonary embolism // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1991. – Vol. 34. – P. 113-119.
104. Grover S.A. The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary artery disease // *JAMA.* – 1992. – Vol. 267. – P. 816-822.
105. Harrison D.S., Winkle R.A., Sami M., Mason J.W. Encainide: a new and potent antiarrhythmic agent / Eds.: D.C. Harricon, G.K. Hall // *Cardiac arrhythmias, a decade of progress.* – Boston: Med. Publ., 1981. – P. 315-330.
106. High Blood Pressure. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention of High Blood Pressure // *Arch. Int. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.
107. Intravenous amiodarone is safe and seems to be effective in termination of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias / Cybulski J., Kuakowski P., Makowska E. et al. // *Clin. Cardiol.* – 1996. – Vol. 19, № 7. – P. 563-566.
108. Jespersen C.M., Fischer Hansen J. Effect of verapamil on reinfarction and cardiovascular events in patients included in the Danish Verapamil Infarction Trial // *Folha. Med.* – 1995. – Vol. 111. – P. 229-233.
109. Katriotis D., Camm A.J. Antiarrhythmic drug classification and the clinician: A gambit in the land of chaos // *Clin. Cardiol.* – 1994. – Vol. 17. – P. 142-148.
110. Kelly M.A. Diagnosing pulmonary embolism: New tests and strategies // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 300-310.
111. Kirch W., Hult H.I., Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxindine after single oral administration to hypertensive patients // *J. Clin. Pharmacology.* – 1990. – Vol. 30. – P. 1088-1095.
112. Lazzara R. Antiarrhythmic drags torsade de pointes // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14 (Suppl. H). – P. 88-92.
113. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1213-1613.
114. Lindholm L., Hansson L. Sweedish trial in old patients with hypertension-2 (Stop Hypertension-2) // *Blood Pressure.* – 1996. – Vol. 5. – P. 300-304.
115. Munger M.A., Furniss S.M. Angiotensin II receptor blockers: novel therapy for heart failure // *Pharmacotherapy.* – 1996. – Vol. 16, Pt. 2. – P. 59-68.
116. Murgatroyd F.D., Camm A.J. Current concepts in atrial fibrillation // *Brit. J. Hosp. Med.* – 1993. – Vol. 49, № 8. – P. 540-560.
117. Pai S.M., Torres V. Atrial fibrillation: new management strategies // *Curr. Probl. Cardiol.* – 1993. – Vol. 18, № 4. – P. 233-300.
118. Parcell H., Walcer D.G., Fox K. Calcium-antagonists in cardiovascular disease // *Brit. J. Clin. Prac.* – 1989. – Vol. 43. – P. 369-379.
119. PHARMINDEX “Лікарські препарати”. –К.: Моріон, 1998. – 574 с.
120. Pruss D.I., Stinpei M. For investigetors of the MADAM-program. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitrodipine in postmenopausal hypertensiv women // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – 844 p.
121. Rawles J. Atrial fibrillation. – Nev York: Springer-Verlag, 1992. – 243 p.
122. Riegger Gaj Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure // *Eur. Heart J.* – 1991. – Vol. 12. – P. 705-711.
123. Rosen M.R. Consequences of the Sicilian Gambit // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16, (Suppl. G). – P. 32-36.
124. Rosendorf C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 803-812.

125. Slight B.N. Antiarrhythmic actions of amiodarone. A profile of paroxysmal agent // *Am. J. Cardiol.* - 1996. - Vol. 78, № 4A. - P. 41-53.
126. The SOLVD investigator. Effect of enalapril on survival in patient with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 325. - P. 293-302.
127. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effect of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with highnormal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II // *Arch. Intern. Med.* - 1997. - Vol. 157. - P. 657-668.
128. Detry J., Sillier P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 37. - P. 270-288.
129. Van Zwieten A., Hansson L. Calcium Antagonist and Safety: the Turning of the Tide // *Blood Pressure.* - 1999. - Vol. 8. - P. 5-8.
130. White W.B., Fox A., Stimpel M. Long-term efficacy and safety of moexipril in the treatment of hypertension // *J. Hum. Hypertension.* - 1994. - Vol. 8. - P. 917-927.
131. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonists or moxonidine: A comparison // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* - 1992. - Vol. 20 (Suppl. 4). - P. 42-44.

*Посібник*

**Давидович Оксана Василівна**  
**Давидович Наталія Ярославівна**

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**  
**І ФАРМАКОТЕРАПІЯ В КАРДІОЛОГІЇ**  
**(класифікації, препарати, схеми лікування)**

Науковий редактор	<i>Ольга Усинська</i>
Літературний редактор	<i>Віта Ситар</i>
Технічний редактор	<i>Світлана Демчишин</i>
Оформлення обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Ірина Петрикович</i>

Підписано до друку 18.03.2004. Формат 70x100/16.  
Папір офсетний № 1. Гарнітура Antiqua. Друк офсетний.  
Ум. др. арк. 25,84. Обл.-вид. арк. 21,40.  
Наклад 1000. Зам. № 232.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки  
видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської державної медичної академії  
ім. І.Я. Горбачевського.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської державної медичної  
академії ім. І.Я. Горбачевського.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК № 348 від 02.03.2001 р.