

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » 08 2021р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 7. "Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби."

Курс:

3	Медичний факультет - "медицина"
3	Фармацевтичний факультет - "фармація"
2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

к.мед.н., ст.викладач Остапчук К.В.

Лекцію обговорено на методичній
наradі кафедри «27» 08 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

Лекція № 8:

"Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби." - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Кардіотонічні засоби застосовують для лікування гострої і хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність супроводжує багато гострих і хронічних захворювань серця: ІХС, міокардит, клапанні пороки, міокардіодистрофія. На сьогодні багато в чому змінилася тактика ведення таких хворих. З'явилися кардіотоніки неглікозидної структури, нові класи кардіотропних засобів. Першими, класичними препаратами для лікування серцевої недостатності є серцеві глікозиди. Серцеві глікозиди — безазотисті речовини рослинного походження, що складаються з цукристої і безцукристої частин, мають кардіотонічний ефект. Виняткове положення серцевих глікозидів у ряді інших кардіотоніків визначається їх фармакодинамічними особливостями, здатністю коригувати обмін і функції хворого серця, відновлювати ефективну роботу серця і покращувати кровообіг при його недостатності.

Протиаритмічними (антиаритмічними) препаратами називають лікарські засоби, які нормалізують порушення ритму серцевих скорочень, усувають або запобігають виникненню аритмії. Аритмії, як правило, не є самостійними захворюваннями, а виникають як симптом порушення діяльності серця при ІХС, міокардиті, пневмонії, ендокринних захворюваннях, гормональних порушеннях та ін.

Антиангінальні засоби — група лікарських препаратів, які вживають для попередження і купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда й інших проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). У перелік антиангінальних входять периферичні вазодилататори (органічні нітрати — нітрогліцерин і його аналоги в різних лікарських формах), блокатори кальцієвих каналів, коронаролітики, засоби, що впливають на адренергічну систему іннервації серця та ін. Їх дія, так або інакше, зводиться до встановлення відповідності між потребою серця в кисні і його кровопостачанням (доставка кисню до серця). Це фізіологічне завдання (зниження інтенсивності роботи серця і зменшення його потреби в кисні) може вирішуватися різними шляхами. Тому антиангінальні засоби часто застосовуються комбіновано, чим досягається одночасна дія на різні елементи серцево-судинної системи (зниження артеріального тиску, розширення коронарних судин, зменшення сили і частоти серцевих скорочень та ін.) і ланки метаболізму, регулюючі енергетичні потреби серця. У комплексну терапію при ІХС часто включають препарати, що підвищують стійкість органів і тканин до функціонування в умовах недостатнього постачання киснем. При деяких видах стенокардії перспективні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), препарати брадикардичної дії — селективні інгібітори If-каналів синусового вузла, що контролюють спонтанну діастолічну деполяризацію (івабрадин) та ін.

2. Цілі лекції (мета):

- навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему, основні напрямки застосування кардіотонічних, протиаритмічних засобів.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати кардіотонічні, протиаритмічні лікарські засоби в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань кардіотонічних, протиаритмічних ліків у практичній діяльності фармацевта.

3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
I.	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Особливості фармакологічного впливу на серцево-судинну систему 2. Класифікація лікарських засобів, які діють на серцево-судинну систему. 3. Кардіотоніки. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
	4. Протиаритмічні лікарські засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.			
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

4. Зміст лекційного матеріалу:

"Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіотонічні та протиаритмічні засоби."

Кардіотонічні засоби

Класифікація:

- прямої дії: стероїдні (серцеві глікозиди) і нестероїдні (дофамін, добутамін і ін.);

- непрямой дії - інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), діуретики, бета-блокатори (метопролол, бісопролол), периферичні вазодилататори (нітрати) і ін.

Серцеві глікозиди (від грец. *Glykys* - «солодкий») - безазотисті сполуки рослинного походження, що володіють кардіотонічною дією. Завдяки цьому ефекту їх застосовують для лікування ХСН. ХСН - група різних за механізмом розвитку патологічних станів, при яких серце поступово втрачає здатність забезпечувати необхідний рівень кровопостачання органів і тканин. Найпоширеніша форма - серцева недостатність, зумовлена систолічною дисфункцією лівого шлуночка. При цьому зменшується серцевий викид, зростають переднавантаження, ЧСС, ОЦК, виникають артеріальна вазоконстрикція, гіпертрофія і ремоделювання міокарда. Для ХСН характерний дисбаланс нейрогуморальних факторів: підвищується секреція вазопресину (АДГ), норадреналіну, адреналіну, ендотеліну, реніну, цитокінів, зменшується

секреція NO, простацикліну і ендотеліального гіперполяризуючого фактора. Компенсований стан хворих з початковими проявами ХСН підтримують натрійуретичні пептиди. У міру прогресування захворювання їх концентрація в крові збільшується (переважно мозкового натрійуретичного пептиду), що оцінюють як несприятливу прогностичну ознаку, що вказує на небезпеку гострої серцевої недостатності та фібриляції передсердь.

Серцеві глікозиди в даний час отримують з наступних лікарських рослин: наперстянки пурпурової (*Digitalis purpurea*, Західна Європа), наперстянки крупноквіткової (*Digitalis grandiflora*, європейська частина Росії, Північний Кавказ, Урал), наперстянки шерстистої (*Digitalis lanata*, Балканський півострів, Молдавія, Придністров'я), строфанта Комбе (*Strophanthus kombe*, деревоподібна ліана Східної Африки).

Молекули серцевих глікозидів складаються з двох частин - цукристої (глікон) і несахаристої (аглікон), з'єднаних ефірним зв'язком.

Глікон впливає переважно на фармакокінетику серцевих глікозидів. Вони представлені цукрами, широко поширеними в природі (D-глюкозою, D-фруктозою, D-ксилозою, L-рамнозою), а також цукрами, що входять до складу тільки серцевих глікозидів (D-дігітоксозу, D-цімарозой, D-олеандрозою). Серцеві глікозиди зі специфічними цукрами повільніше метаболізуються в печінці, тому діють довше. У глікозидів наперстянки крупноквіткової, шерстистої і олеандра до цукру приєднані залишки оцтової кислоти.

Серцеві глікозиди, що містяться в рослинах, називають первинними (генуїнний). У процесі сушіння і зберігання рослин від серцевих глікозидів відщеплюється одна молекула глюкози, при цьому утворюються вторинні серцеві глікозиди.

Аглікони серцевих глікозидів визначають в основному біологічну активність, але також впливають на фармакокінетику. Так, від кількості гідроксилів в агліконі залежить їх полярність і, відповідно, розчинність в ліпідах і воді. Аглікони мають стероїдну структуру з цісконфігурацією кільця. Метильні і альдегідні групи в стероїдному кільці підсилюють кардіотонічну дію.

Важливе значення для фармакодинаміки серцевих глікозидів має ненасичене лактонове кільце, приєднане в положенні C17 стероїдного ядра. Серцеві глікозиди з п'ятичленним лактоновим кільцем отримали назву «карденоліди». Речовини, що включають шестичленне лактонове кільце, відносять до класу буфадієноліди. Карденоліди є більшістю серцевих глікозидів. Буфадієноліди виявлені в морській цибулі, морознику і секреті шкірних залоз жаб і жаб (*Bufo* - рід жаб). Амфібії в еволюції стали синтезувати серцеві глікозиди як засіб захисту від хижаків і для регуляції водно-сольового обміну через шкіру. Буфадієноліди у великій кількості синтезуються в організмі амфібій, мігруючих між ареалами з різним вмістом натрію хлориду у воді, з посушливих місць проживання в райони з високою вологістю.

Попередник телодінобуфагін - ідентифіковані в крові і сечі ссавців і людини. Ці речовини, блокуючи Na^+ , K^+ - залежну АТФазу серця, нирок і

гладких м'язів, посилюють серцеві скорочення, підтримують гомеостаз іонів натрію і натрійурез, звужують судини. Вони також активують шлях клітинної сигналізації, відповідальний за розвиток гіпертрофії і фіброзу міокарда. Убаїн є нейрогормон, активує центральну РАС, що супроводжується підвищенням функцій симпатoadреналової системи. Убаїн за участю РАС збільшує виділення марінобуфагеніна. Розробляються методи купірування прееклампсії і гіпертонічного кризу за допомогою високоочищених антитіл до марінобуфагеніну.

ФАРМАКОДИНАМІКА

Дія на міокард

Серцеві глікозиди роблять позитивну іно-і тонотропну дію і негативну хроно- і дромотропну дію.

Позитивна інотропна (кардіотонічна, систолічна) дія

При ХСН серцеві глікозиди нормалізують збільшений симпатичний тонус, перешкоджають надмірному утворенню реніну, ангіотензину II і катехоламінів, завдяки чому знижують ЧСС, сприяють розширенню артерій зі зменшенням їх опору. В результаті посилення скорочень декомпенсованого міокарда покращується кровопостачання органів.

Під впливом серцевих глікозидів систола стає більш енергійною і короткою, крива Франка-Старлінга (залежність сили скорочень серця від тиску або об'єму крові в порожнині шлуночків) зсувається вгору і вліво. Таким чином, при лікуванні ХСН збільшення фракції викиду обумовлено не підвищенням розтягуванням м'язових волокон (тоногенною дилатацією), а збільшенням скоротливості міокарда. Це має терапевтичне значення, так як при вираженій дилатації лівого шлуночка (кінцевий діастолічний об'єм - більше 260 мл) або підвищенні кінцевого діастолічного тиску в його порожнині понад 18-20 мм рт.ст. механізм Франка-Старлінг перестає діяти. Подальше переповнення шлуночків кров'ю викликає зменшення серцевого викиду, мітральній регургітації, збільшує потребу серця в кисні.

Серцеві глікозиди підсилюють скорочення ізольованих папілярних м'язів, верхівки міокарда, серця ембріона, коли ще не сформувалися провідна система і нервовий апарат.

Серцеві глікозиди підвищують в кардіоміоцитах зміст вільних іонів кальцію. Як відомо, Ca^{2+} надходить в кардіоміоцити по потенціалозалежним каналах L-типу при деполяризації сарколеми під час систоли. Іони, які надійшли в саркоплазму, вивільняють іони кальцію з саркоплазматичного ретикулума (депо, в якому Ca^{2+} пов'язаний з білком кальсеквестріном). При досягненні концентрації іонів кальцію в саркоплазмі більш ніж 10^{-6} М активується формування актоміозина в міофібриллах і АТФази міозину.

Реполяризацію сарколеми (відновлення потенціалу спокою) здійснює Na^{+} , K^{+} -залежна АТФаза. Цей фермент видаляє з кардіоміоцитів три іона натрію, що увійшли при деполяризації, в обмін на повернення в саркоплазму

двох іонів калію. Транспорт іонів відбувається активно, проти електрохімічного градієнта з використанням енергії АТФ.

Під час реполяризації іони кальцію повертаються в саркоплазматичний ретикулум і видаляються в позаклітинне середовище за участю Ca^{2+} залежної АТФази.

Додатковим механізмом регуляції концентрації іонів кальцію в кардіоміоцитах служить робота $\text{Na}^{+} / \text{Ca}^{2+}$ -обмінника. Під час деполяризації він видаляє з кардіоміоцитів три іона натрію, які увійшли, і пропускає в цитоплазму іон кальцію. Під час реполяризації інший $\text{Na}^{+} / \text{Ca}^{2+}$ -обмінник сприяє надходженню в кардіоміоцити трьох іонів натрію і виводить іон кальцію. Транспорт іонів натрію відбувається за електрохімічним градієнтом.

У терапевтичних дозах серцеві глікозиди оборотно і частково (приблизно на 35%) блокують фосфорильовану форму Na^{+} -, K^{+} залежної АТФази, зв'язуючись з лактоновим кільцем з сульфгідрильними групами α -субодиниці ферменту на зовнішній поверхні сарколеми. Іони калію дефосфорилуються Na^{+} -, K^{+} -залежною АТФазою, що послаблює блокуючий ефект серцевих глікозидів.

Блокада Na^{+} -, K^{+} залежної АТФази серцевими глікозидами супроводжується накопиченням іонів натрію в кардіоміоцитах. Внаслідок цього під час реполяризації порушується функціонування Na^{+} - / Ca^{2+} -обмінника, так як знижується електрохімічний градієнт для іонів натрію. Іони кальцію затримуються в кардіоміоцитах, компенсаторно збільшується їх вхід в саркоплазматичний ретикулум. При подальшій деполяризації цей додатковий фонд Ca^{2+} надходить з саркоплазматичного ретикулума в саркоплазму і підвищує формування актоміозина. Ca^{2+} -залежна АТФаза резистентна до дії серцевих глікозидів в терапевтичних дозах.

Серцеві глікозиди усувають дефіцит іонів калію в кардіоміоцитах, викликаний надмірною при ХСН секрецією мінералокортикоїдів альдостерону. Серцеві глікозиди ліквідують гіперальдостеронізм:

- зменшують секрецію реніну - стимулятора РАС;
- покращують кровопостачання печінки, що сприяє прискоренню інактивації альдостерону;
- пригнічують синтез альдостерону в надниркових залозах за принципом негативного зворотного зв'язку (мають структурну схожість з гормоном).

Тільки при інтоксикації серцевими глікозидами виникає дефіцит іонів калію в міокарді (гіпокалігестія), так як порушується повернення цих іонів в кардіоміоцити через вираженої блокади Na^{+} -, K^{+} залежної АТФази.

У більшості хворих ХСН серцеві глікозиди не підвищують кисневий запит міокарда, так як зменшують тахікардію і розтягнення лівого шлуночка залишковим об'ємом крові, покращують утилізацію глюкози, лактату, пірувату, підвищують спряженість окислення і фосфорилування, полегшують синтез макроергів і глікогену. Тільки при внутрішньовенному введенні у великих дозах хворим нестабільною стенокардією та інфарктом міокарда з поширеною

атеросклерозом аорти та її великих гілок серцеві глікозиди викликають спазм периферичних і коронарних судин, погіршують кровопостачання міокарда і підвищують потребу серця в кисні.

Позитивна тонотропна дія

Серцеві глікозиди перешкоджають міогенній дилатації шлуночків при ХСН. При їх застосуванні втрачається значення тоногенної дилатації в забезпеченні адекватного серцевого викиду, поліпшуються біоенергетика і синтез глікогену в міокарді.

Негативна хронотропна (діастолічна) дія

Серцеві глікозиди в терапевтичних дозах нормалізують ЧСС, усуваючи тахікардію.

При ХСН тахікардія є другим після тоногенної дилатації адаптаційним механізмом, спрямованим на підтримку хвилинного обсягу крові. Однак вкорочення діастолі при тахікардії погіршує кровопостачання серця і виснажує його енергетичні ресурси.

Тахікардія у хворих ХСН розвивається на тлі зниження парасимпатичного і збільшення симпатичного тону. Низький серцевий викид супроводжується послабленням артеріального барорефлексу (баро-рецептори аорти і каротидного синуса підтримують нормальний тонус блукаючого нерва і пригнічують симпатичну активність). Симпатичну активацію викликає роздратування барорецепторів правого передсердя і вен застійним об'ємом крові (рефлекс Бейнбріджа). У крові хворих ХСН збільшені концентрація вазопресину (АДГ), адреналіну, норадреналіну, активність реніну і ангіотензину II.

Серцеві глікозиди при ХСН відновлюють нормальне співвідношення парасимпатичного і симпатичного впливів на серце: підвищують парасимпатичний тонус і знижують симпатичний. Кардіотонічний ефект серцевих глікозидів, створюючи потужну пульсову хвилю крові в період систоли лівого шлуночка, підсилює артеріальний барорефлексів. Нервові імпульси від артеріальних барорецепторів підвищують тонус блукаючого нерва. Крім того, серцеві глікозиди сенситизують барорецепторний механізм в каротидному синусі, збільшують виділення ацетилхоліну з холінергічних закінчень в серці. Вони також усувають рефлекс Бейнбріджа, збільшуючи венозне повернення.

Серцеві глікозиди в еквівалентних дозах мають приблизно однакову кардіотонічну дію, але відрізняються по вираженості негативного хронотропного ефекту. Найбільшою мірою ЧСС знижується під впливом глікозидів наперстянки - дигитоксину, дигоксину і ланатозід Ц.

При тахікардії на тлі тампонади серця і перикардиту, коли відсутня дисфункція систоли, серцеві глікозиди не впливають на частоту серцевих скорочень.

Негативна дромотропна дія

Серцеві глікозиди уповільнюють проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі, так як підвищують вплив блукаючого нерва і прямо подовжують рефрактерний період. Навпаки, вони вкорочують рефрактерний період кардіоміоцитів передсердь і волокон Пуркінє в шлуночках.

При фібриляції передсердь серцеві глікозиди викликають «дроблення» хвиль мерехтіння, що збільшує потік потенціалів дії крізь атріовентрикулярний вузол з подальшим зниженням провідності.

Дія на гемодинаміку

Серцеві глікозиди впливають на гемодинаміку у хворих ХСН.

- Збільшують хвилинний обсяг крові завдяки посиленню серцевих скорочень і незважаючи на ліквідацію тахікардії.
 - Нормалізують АТ.
 - Викликають розвантаження венозної частини великого кола кровообігу, знижують венозний тиск.
 - Зменшують залишковий обсяг крові, діастолічний тиск в лівому шлуночку і напруга його стінки.
 - Знижують тиск в судинах малого кола кровообігу, що зменшує ризик набряку легенів, покращує газообмін і збільшує насичення крові киснем (стають менш вираженими ціаноз, задишка, гіпоксія тканин, метаболічний ацидоз).
- прискорюють кровообіг.

Сечогінна дія

Серцеві глікозиди зменшують ОЦК і ліквідують набряки у хворих ХСН, збільшуючи об'ємний кровотік в нирках і прискорюючи фільтрацію. Вони також пригнічують секрецію альдостерону і вазопресину (АДГ), внаслідок чого послаблюють реабсорбцію іонів натрію і води, зберігають в організмі іони калію.

Серцеві глікозиди не викликають сечогінну дію при набряках, не пов'язаних з ХСН.

Дигоксин виводиться з сечею в незміненому вигляді, помірно кумулює, коефіцієнт його елімінації дорівнює 20%.

Лікарські засоби дігоксин і ланатозид Ц приймають всередину (початок дії - через 40-60 хв) або вводять внутрішньовенно (початок дії - через 10-20 хв). Повна терапевтична доза виводиться протягом 5-7 діб.

Дигоксин є найбільш широко застосовуваним препаратом серцевих глікозидів завдяки проведенню широкомасштабних контрольованих клінічних досліджень його ефективності, «зручною» фармакокінетики і доступною методикою визначення концентрації в крові. Ланатозид Ц має меншу біодоступність (40-60%) і слабким кардіотонічним ефектом.

Полярні водорозчинні серцеві глікозиди

Строфантин-К містить 2 гідроксилу і альдегідну угруповання в Агліконе. При прийомі всередину строфантину-К практично не всмоктується

(біодоступність - 3-8%). У крові він незначно зв'язується з білками. Швидко проникає в міокард. Виводиться в незміненому вигляді з сечею і жовчю, слабо кумулює. Коефіцієнт елімінації строфантину-К - 40%.

Строфантин-К вводять внутрішньовенно. Його кардіотонічну дію настає через 3-10 хв. Повна терапевтична доза виводиться протягом 2-3 діб.

ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ

Показання до застосування та критерії ефективності

В даний час єдиним серцевим глікозидом для лікування ХСН є дігосин. Його призначають всередину або рідше внутрішньовенно наступним категоріям хворих.

- Хворим ХСН в поєднанні з постійною тахисистолічною формою фібриляції передсердь.
- Хворим ХСН III-IV функціонального класу, викликані систолічною дисфункцією лівого шлуночка, якщо малоефективна терапія інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II, β -адреноблокаторами або сечогінними засобами.

Ефективність терапії дігосином оцінюють за такими критеріями.

- Зменшується вираженість клінічних симптомів ХСН - задишки, ціанозу, периферичних набряків.
- Знижується ЧСС до 60-70 в хвилину (в спокої).
- Підвищується толерантність до фізичного навантаження (серцевий ритм частішає до 120 за хвилину на тлі помірного фізичного навантаження).
- На ЕКГ подовжується до норми інтервал Р-Р, помірно подовжується інтервал Р-Q, скорочується комплекс QRS, знижується сегмент ST.
- Поліпшується внутрішньосерцева і системна гемодинаміка.
- Терапевтична концентрація в плазмі, яка визначається радіоімунним методом, становить 1-2 нг / мл (токсична концентрація - 2,0-2,5 нг / мл).

Зазвичай початкова доза дігосину становлять 0,125-0,25 мг / добу.

Хворим старше 70 років, пацієнтам із захворюваннями нирок або низькою масою тіла призначають 0,125 мг на добу або через добу.

Протипоказання до застосування

Абсолютні протипоказання:

- отруєння серцевими глікозидами або підозра на нього;
- атріовентрикулярна блокада II-III ступеня;
- алергічні реакції (бувають рідко).

Відносні протипоказання:

- виражена синусова брадикардія (пульс менше 50 в хвилину);
- фібриляція передсердь з рідкісним ритмом (миготлива брадіаритмія);
- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (потенціали дії через зниженою атріовентрикулярної провідності поширюються за додатковим шляхом, створюючи небезпеку на пароксизмальну тахікардію);
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;

- шлуночкові аритмії;
- синдром гіперчутливості барорецепторів аорти і каротидного синуса;
- ХСН з фракцією викиду більше 45%;
- хронічна недостатність правого шлуночка;
- диастолічна серцева недостатність;
- ІХС (особливо нестабільна стенокардія та стан після інфаркту міокарда);
- обструктивна форма гіпертрофічної кардіоміопатії;
- гіпокаліємія;
- гіперкальціємія;
- ниркова недостатність;
- важкі захворювання легенів (дихальна недостатність II-III ступеня).

Нестероїдні кардіотонічні засоби

Нестероїдний кардіотонічний засіб похідне піридазінона левосимендан підсилює серцеві скорочення. Він блокує фосфодіестеразу III і викликає накопичення в міокарді цАМФ, а також є сенситизатором кальцію. На початку систоли левосимендан зв'язується з тропонином і підвищує його спорідненість до іонів кальцію. Зв'язування з Ca^{2+} змінює конформацію тропонину. Цей білок відсуває нитку тропоміозина із звільненням головки міозину для взаємодії з актином. Під час діастоли зниження концентрації іонів кальцію сприяє розриву зв'язку левосимендану з тропонином. Левосимендан має протизапальну дію в міокарді, перешкоджає апоптозу кардіоміоцитів.

Левосимендан збільшує ударний і хвилинний об'єм серця, помірно підвищує ЧСС. Розширює коронарні і периферичні артерії, так як активує АТФ-залежні калієві канали гладких м'язів і гальмує виділення ендотеліну-1. Зменшує АТ, переднавантаження, післянавантаження і тиск в малому колі кровообігу, підвищує доставку кисню до міокарда, посилює нирковий кровообіг.

При внутрішньовенному введенні левосимендану уповільнюється прогресування лівошлуночкової серцевої недостатності у хворих на інфаркт міокарда, покращується гемодинаміка при гострій серцевій недостатності з низьким серцевим викидом. Умовою для застосування левосимендану служить відсутність тяжкої гіпотензії (сistolічний АТ вище 85 мм рт.ст.).

Побічні ефекти левосимендану відзначаються у 2-6% пацієнтів. Особливо вони виражені в перші 3 дні застосування. Левосимендан може викликати головний біль, запаморочення, нудоту, артеріальну гіпотензію, тахікардію, тріпотіння і фібриляцію передсердь, екстрасистолію, гіпокаліємію. Звикання і синдром віддачі не характерні.

При ХСН застосовують також антагоністи цитокінів в зв'язку з доведеним участю цитокінів в патогенезі цього захворювання. Встановлено, що в крові хворих ХСН III-IV функціонального класу вміст фактора некрозу пухлини- α зростає в 12 разів у порівнянні з його концентрацією у здорових людей. Найбільшою мірою зміст цього цитокіну збільшується у пацієнтів з

важкими клінічними проявами декомпенсації, вираженою кахексією і підвищеною активністю РАС. При ХСН інтенсивно утворюються також інші прозапальні цитокіни - інтерлейкіни-1 і -6.

Прозапальні цитокіни синтезуються в кардіоміоцитах при збільшенні кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку, а також в скелетних м'язах у відповідь на гіпоксію і перекисне окислення, викликані зниженням серцевого викиду. Третім джерелом цитокінів служать імунокомпетентні клітини, що несуть рецептори CD4. У них цитокінів утворюються під впливом бактеріальних ендотоксинів, що надходять в системний кровотік через пошкоджену в результаті венозного застою стінку кишечника.

Цитокіни надають негативну інотропну дію і порушують ендотелійзалежні розширенні артеріоли. Ще більш небезпечні їх довготривалі незворотні ефекти: руйнування позаклітинного генного матриксу міокарду, ремоделювання серця (необоротна дилатація шлуночків, гіпертрофія), посилення апоптозу кардіоміоцитів і скелетної мускулатури. Є перші повідомлення про клінічні дослідження при важкій ХСН у пацієнтів з кахексією інгібітора синтезу фактора некрозу пухлини- α пентоксифіліну і інгібітора активності цього цитокіну етанерцепта.

ПРОТИАРИТМІЧНІ ЗАСОБИ

Антиаритмічні засоби застосовують для ліквідації або попередження порушень ритму серцевих скорочень різної етіології. Їх поділяють на лікарські засоби, що усувають тахіаритмії, і засоби, ефективні при брадиаритміях. Порушення серцевого ритму нерідко служать життєвим показанням до невідкладної терапії за допомогою антиаритмічних засобів. В останні роки було встановлено парадоксальний факт, що антиаритмічні засоби можуть викликати небезпечні аритмії. Це обмежує їх застосування при аритміях з мінімальними клінічними проявами.

У нормальних умовах функцію водія серцевого ритму виконують Р-клітини (від першої літери англ. Словосполучення *Pace maker* - «водій ритму») синусового вузла, що володіють автоматизмом - здатністю спонтанно генерувати потенціали дії. Мембранний потенціал Р-клітини постійно змінюється і проходить 4 фази.

- Фаза 4 - повільна спонтанна діастолічна деполяризація в результаті іонних струмів: входу іонів кальцію, входу іонів натрію по f-каналів (від англ. *Funny* - «дивні»), $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ -обміну.
- Фаза 0 - позитивний потенціал дії 20-30 мВ після досягнення порогової деполяризації в фазі 4.

- Фаза 1 - рання швидка реполяризації: короткочасний вихід калієвого струму, вхід аніонів хлору.

- Фаза 2 - плато реполяризації: спочатку входить деполяризуючий кальцієвий струм, врівноважується вихідним реполяризуючим калієвим струмом затриманого випрямлення, потім кальцієві канали швидко інактивуються і зберігається тільки вихід іонів калію.

- Фаза 3 - завершальна реполяризація, обумовлена виходом іонів калію.

У реполяризації беруть участь АТФази. Na^+ , K^+ - залежна АТФаза виводить в позаклітинне середовище три іона натрію і повертає клітини два іона калію. Ca^{2+} - залежна АТФаза видаляє іони кальцію в позаклітинне середовище і викликає їх депонування в саркоплазматичному ретикулумі і мітохондріях.

Під час потенціалу спокою швидкі натрієві і повільні кальцієві канали закриті (закриті зовнішні активаційні і внутрішні інактиваційні ворота), при деполяризації канали відкриваються (відкриті обидва типи воріт), в період реполяризації іонні канали перебувають в інактивованому стані (зовнішні ворота відкриті, внутрішні - закриті).

Потенціали дії від Р-клітин поширюються по провідній системі передсердь, атріовентрикулярному вузлу і внутрішньошлуночкової системі волокон Гіса-Пуркінє (в напрямку від ендокарда до епікарда). У провідній системі серця клітини довгі і тонкі, мають рідкісні латеральні зв'язки. Потенціали дії проводяться в 2-3 рази швидше уздовж клітин, ніж в поперечному напрямку. Швидкість проведення потенціалів дії в передсердях становить 1 м / с, в шлуночках - 0,75-4,0 м / с.

У провідній системі здорового серця дистальніше синусового вузла, спонтанна деполяризація протікає значно повільніше, ніж в синусному вузлі, і не супроводжується виникненням потенціалів дії. У скорочувальному міокарді спонтанна деполяризація не розвивається. Клітини провідної системи і скорочувального міокарда порушуються потенціалами дії найбільш швидкого центру автоматизму - синусового вузла.

В атріовентрикулярному вузлі потенціали дії обумовлені повільним входом іонів кальцію і швидким входом іонів натрію, в системі Гіса-Пуркінє шлуночків - швидким входом іонів натрію.

Швидкість спонтанної деполяризації (фаза 4) залежить від тону вегетативної нервової системи. При посиленні симпатичних впливів підвищується вхід іонів кальцію і натрію в клітини, що прискорює спонтанну деполяризацію. Провідність Ca^{2+} -каналів підвищується під впливом цАМФ, утворення якого стимулює норадреналін. При збільшенні парасимпатичної активності інтенсивніше виходять іони калію. Це зміщує в негативну сторону максимальний діастолічний потенціал з уповільненням спонтанної деполяризації.

Під час потенціалу дії міокард знаходиться в стані рефрактерності до подразнення. При абсолютній рефрактерності серце не здатне до збудження і

скорочення незалежно від сили подразнення (фази 0-2). Відносний рефрактерний період відповідає фазі 3 мембранного потенціалу. У його початку серце генерує потенціали дії у відповідь на сильний стимул, в кінці - потенціали дії супроводжуються скороченням.

Для характеристики електрофізіологічних властивостей серця і дії антиаритмічних засобів використовують поняття ефективного рефрактерного періоду (ЕРП). Протягом ЕРП серце збуджується, але потенціали дії не поширюються по провідній системі.

ПАТОГЕНЕЗ АРИТМІЙ

Тахіаритмії виникають внаслідок порушень генерації потенціалів дії або циркуляції кругової хвилі збудження.

Порушення генерації потенціалів дії

У хворих на аритмію в міокарді з'являються ектопічні водії ритму, що володіють великим, ніж синусний вузол, автоматизмом.

Потенціали дії з ектопічних вогнищ викликають тахікардію і позачергові скорочення серця.

«Розв'язання» аномального автоматизму сприяє ряд факторів.

- Виникнення або прискорення спонтанної деполяризації: полегшується вхід іонів натрію і кальцію під впливом катехоламінів, гіпокаліємії, розтягування серцевого м'яза, ішемії.

- Зменшення негативного діастолічного потенціалу спокою: клітини містять надлишок іонів натрію і кальцію при гіпоксії, блокаді Na^+ , K^+ залежної АТФази і Ca^{2+} залежної АТФази.

- Скорочення ЕРП: підвищується калієва і кальцієва провідність мембрани в фазі 2, прискорюється розвиток наступного потенціалу дії.

- Слабкість синусового вузла з рідкісною генерацією потенціалів дії.

- Звільнення провідної системи з-під контролю синусового вузла при блокаді проведення в зоні міокардиту, гіпертрофії міокарда, інфаркту, кардіосклерозу.

Псевдоавтоматизм (триггерна активність) проявляється ранньої або пізньої слідової деполяризації. Псевдоавтоматизм відрізняється від істинного тим, що деполяризація виникає не спонтанно, а викликається попереднім потенціалом дії. Рання слідова деполяризація, що перериває фазу 3 трансмембранного потенціалу, виникає при брадикардії, низькому вмісті іонів калію і магнію в позаклітинній рідині, активації α - і β -блокаторами. Вона обумовлена входом іонів кальцію і натрію, створює небезпеку шлуночкової тахікардії типу «піруета» (torsades de pointes) з подовженим інтервалом Q-T. Пізня слідова деполяризація розвивається в фазі 4. Цей вид псевдоавтоматизма обумовлений перевантаженням міокарда іонами кальцію при тахікардії, ішемії міокарда, стресі, глікозидної інтоксикації.

Кругова хвиля збудження

Циркуляції хвилі збудження (від англ. *Reentry* - «повторний вхід») сприяє гетерохронізму - розбіжності тривалості рефрактерного періоду різних ділянок міокарда. Кругова хвиля збудження, зустрічаючи рефрактерну деполяризовану тканину в основному шляху проведення, направляєтся по додатковому шляху, але може повернутися в антидромному напрямку по основному шляху, якщо в ньому закінчився рефрактерний період. Шляхи для циркуляції збудження створюються в прикордонній зоні між рубцевою тканиною і неушкодженим міокардом. Основна кругова хвиля розпадається на вторинні елементарні хвилі, які збуджують міокард незалежно від потенціалів дії синусового вузла. Термін циркуляції хвилі перед загасанням визначає кількість позачергових скорочень.

I КЛАС - БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ (мембраностабілізатори)

Антиаритмічні засоби цієї групи блокують відкриті та інактивовані швидкі натрієві канали, підвищують або знижують проникність калієвих каналів. Препарати проникають до іонних каналів через пори (гідрофільний шлях) або ліпідний бішар мембран (гідрофобний шлях).

Засоби I класу пригнічують ектопічні вогнища і в меншій мірі впливають на функції синусового вузла. Не впливають на закриті натрієві канали в період діастолічного потенціалу спокою, тому в більшій мірі гальмують деполяризацію в клітинах з частими потенціалами дії. Велика частота деполяризації виникає в зонах ішемії міокарда, на які антиаритмічні засоби надають переважну дію.

Антиаритмічні засоби I класу (див. Рис. 34-1):

- сповільнюють спонтанну деполяризацію (фаза 4);
- збільшують негативний діастолічний потенціал спокою;
- підвищують пороговий потенціал, при якому виникає швидка деполяризація;
- змінюють швидкість наростання потенціалу дії (фаза 0);
- змінюють тривалість реполяризації і ЕРП;
- перешкоджають ранньої та пізньої слідової деполяризації;
- припиняють циркуляцію кругової хвилі збудження.

Антиаритмічні засоби, які гальмують швидку деполяризацію в фазі 0, уповільнюють поширення потенціалів дії по провідній системі серця і послаблюють серцеві скорочення. Для впливу на провідність також має значення термін відновлення натрієвих каналів після блоку. Засоби, що викликають короточасний (менше 1 с) блок натрієвих каналів, не знижують провідності.

Необхідно враховувати антихолінергічні, α -адреноблокуючі і гангліоблокуючі ефекти антиаритмічних засобів.

Серйозну проблему представляє аритмогенна дія антиаритмічних засобів. Воно виникає у 2-15% хворих. Наприклад, при тріпотінні частота скорочень передсердь становить 300 в хвилину, що при атріовентрикулярному проведенні 2: 1 або 4: 1 відповідає ЧСС 75-150 в хвилину. Якщо антиаритмічний засіб

зменшує частоту скорочень передсердь до 220 в хвилину, атриовентрикулярне проведення доходить до співвідношення 1: 1, при цьому ЧСС підвищується до 220 в хвилину. Особливо значно збільшує атриовентрикулярну провідність хінідин, який надає антихолінергічну дію.

При блоці калієвих каналів подовжуються потенціал дії і ЕРП, що створює небезпеку ранньої слідової деполяризації з розвитком шлуночкової тахікардії типу «піруета». Уповільнення проведення по системі Гіса-Пуркінє шлуночків полегшує циркуляцію хвилі збудження.

Таблиця 1.

Антиаритмічні засоби

Антиаритмічні засоби	Блокада Na ⁺ -каналів		ЕРП	Блокада Ca ²⁺ -каналів	Вплив на вегетативну нервову систему	Особистості дії	Частота аритмогенної дії, %
	Стан каналів	Час відновлення після блоку, с					
I клас - блокатори натрієвих каналів (мембраностабілізуючі засоби)							
IA - антиаритмічні засоби, які подовжують ЕРП							
Хінідин	0	3	↑**	+	Блокада α-адренорецепторів антихолінергічної дії на серце	Блокує Na ⁺ , K ⁺ -залежну АТФазу	15
Прокаїнамід	0	1,8	↑		Блокада симпатичних гангліїв	Формує активний метаболит - N-ацетилпрокаїнамід	9
IV - антиаритмічні засоби, які скорочують ЕРП****							
Лідокаїн	I>0	0,1	↓***	-	-	Місцевий анестетик	4
Фенітоїн	i	0,2	↓		Зниження центрального	Противоепілептичні засоби	

Антиаритмічні засоби	Блокада Na ⁺ -каналів		ЕРП	Блокада Са ²⁺ -каналів	Вплив на вегетативну нервову систему	Особистості дії	Частота аритмогенної дії, %
	Стан каналів	Час відновлення після блоку, с					
					симпатичного тону		
ІС - антиаритмічні засоби, які надають різноспрямований вплив на ЕРП							
Морацизин	0=I	10	↓	-	Антихолінергічна дія на серце	Розширює коронарні і периферичні судини	
Етацизин	0=I	15	↑***** *	+	-	-	
Пропафенон	0=I	11	↓↑**** ***	+	Блокада β-адренорецепторів	Формує активний метаболіт - 5-гідроксипропафенон	
ІІ клас - β-адреноблокатори*****							
Пропранолол	-		↓	-	Блокада β-адренорецепторів	Надає антиангінальну і гіпотензивну дію	13
ІІІ клас - блокатори калієвих каналів, які подовжують ЕРП							
Аміодарон	i	1,6	↑	+	Блокада α і β-адренорецепторів	Надає антиангінальну і гіпотензивну дію, формує активний деетилований метаболіт	2
Соталол	I	1,4	↑	-	Блокада β-адренорецепторів		

Антиаритмічні засоби	Блокада Na ⁺ -каналів		ЕРП	Блокада Ca ²⁺ -каналів	Вплив на вегетативну у нервову систему	Особистості дії	Частота аритмогенної дії, %
	Стан каналів	Час відновлення після блоку, с					
Нібентан*	I	2	↑	-	Антихолінергічна дія на серце		
IV клас - блокатори кальцієвих каналів*****							
Верапаміл			↑	+	-	Надає антиангінальну у гіпотензивну дію	
Інші антиаритмічні засоби							
Аденозина фосфат			↓	+	Агоніст А1-рецепторів	Надає коротшу дію	-

* Переважний вплив на натрієві канали, що знаходяться у відкритому (O) або інактивованому (I) стані.

** ↑ - подовження ЕРП.

*** ↓ - вкорочення ЕРП.

**** Надають терапевтичну дію при шлуночкових аритміях.

***** Подовжує рефрактерний період в передсерді, атріовентрикулярному вузлі, системі Гіса-Пуркінє.

***** Укорочує ЕРП в провідних шляхах і подовжує в скорочувальному міокарді.

***** Відомості про β-адреноблокатори наведені в лекції 12.

***** Надають терапевтичну дію при суправентрикулярних аритміях.

Грозним ускладненням антиаритмічної терапії є електромеханічна дисоціація. Вона характеризується клінічними симптомами зупинки кровообігу при наявності на ЕКГ збереженої біоелектричної діяльності міокарду. При цьому з'являються повільний синусовий або вузловий ритм, фібриляція передсердь з низькою ЧСС, що переходять в ідіовентрикулярному ритмі і асистолією. Патогенез електромеханічної дисоціації обумовлений різким зниженням скоротливості міокарда, який перестає реагувати на потенціали дії водіїв ритму.

Ia клас - блокатори натрієвих каналів, подовжують ефективний рефрактерний період

Антиаритмічні засоби IA класу при суправентрикулярних і шлуночкових порушеннях серцевого ритму:

- сповільнюють спонтанну деполяризацію в фазі 4 (блокують відкриті натрієві канали);
- пригнічують наростання потенціалу дії в фазі 0;
- подовжують ЕРП (в передсердях - на 50%, в шлуночках - на 10%), блокуючи калієві канали в фазах 2 і 3 реполяризації;
- підвищують поріг ранньої слідової деполяризації;
- припиняють циркуляцію хвилі збудження, подовжуючи ЕРП в основному провідному шляху (кругова хвиля не повертається антидромному напрямку).

Антиаритмічні засоби IA класу в різній мірі знижують провідність, скоротність міокарда та АТ, особливо при парентеральному введенні і супутньої серцевої недостатності.

Незважаючи на принципову схожість механізму дії, антиаритмічні засоби IA класу розрізняються за фармакодинамікою, фармакокінетикою та застосуванням.

Хінідин - правообертальний стереоізомер хініну, алкалоїд кори хінного дерева (рід *Sinchona*) Застосовується у вигляді сульфату.

Хінідин пригнічує вхід іонів натрію в фазі 0, пригнічує Na^+ , K^+ -залежну АТФазу, послаблює серцеві скорочення. Провідність натрієвих каналів після блокади відновлюється приблизно через 3 с. Надає α -адреноблокуючий і антихолінергічний ефекти, може викликати артеріальну гіпотензію і тахікардію. Підвищення ЧСС обумовлено зменшенням гальмуючих дій блукаючого нерва на синусний вузол. Мінливість впливає на атріовентрикулярну провідність, так як викликане хінідином пряме подовження ЕРП атріовентрикулярного вузла частково нівелюється антихолінергічним ефектом.

Застосовують препарат хінідину пролонгованої дії хініпек \spadesuit . Він складається з нерозчинної пористої основи, що містить хінідину бісульфат, який краще хінідину сульфату розчиняється в воді і рівномірніше виділяється з пористої маси.

Хінідин володіє широким спектром антиаритмічної активності. Його призначають для купірування нападів і курсового лікування тріпотіння і фібриляції передсердь, тахікардії з атріовентрикулярного вузла (пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії), шлуночкової тахікардії і екстрасистолії.

Небажані ефекти хінідину - атріовентрикулярна блокада, зменшення фракції викиду, артеріальна гіпотензія. Хінідин як холіноблокатор володіє аритмогенним ефектом. Це небезпечно виникненням шлуночкової тахікардії типу «піруета» і навіть фібриляції шлуночків у пацієнтів з тріпотінням і

фібриляцією передсердь. Відомо про рикошетну дію хінідину: пригнічення аритмії в перші 2 години після прийому і її посилення в наступні 2-4 ч.

Хінідин може порушувати зір і слух, у 30-50% хворих викликає диспепсичні розлади (тривала діарея супроводжується гіпокаліємією з небезпекою аритмії). При постійному застосуванні хінідин надає гепатотоксичну дію, викликає синдром системного червоного вовчака (біль в дрібних суглобах, плеврит, пневмонія, антинуклеарні антитіла, рідко - перикардит з тампонадою серця) і алергічні реакції (кропив'янку, лихоманку, фотодерматоз, тромбоцитопенічну пурпуру).

Прокаїнамід - похідне місцевого анестетика прокаїну. За впливом на електрофізіологічні параметри серця близький до хінідину, але менше послаблює серцеві скорочення і позбавлений α -адреноблокуючих і антихолінергічних ефектів. Знижує атріовентрикулярну провідність.

Прокаїнамід застосовують при пароксизмальному тріпотіння і фібриляції передсердь, пароксизмальної шлуночкової тахікардії, шлуночкової екстрасистолії, для попередження розладів серцевого ритму після операцій на серці, великих судинах і легенях.

Прокаїнамід блокує симпатичні ганглії, тому знижує артеріальний і венозний тиск, може викликати ортостатичний колапс.

У 25-30% хворих при тривалій терапії прокаїнамідом виникає синдром системного червоного вовчака, у 0,2% розвивається аплазія кісткового мозку. При високій концентрації прокаїнаміду в крові створюється небезпека аритмогенної дії (шлуночкової тахікардії типу «піруета»).

Антиаритмічні засоби ІА класу протипоказані при вираженій синусовій брадикардії, кардіогенному шоці, внутрішньопередсердної, атріовентрикулярної (II-III ступеня) і внутрішньошлуночкової блокадах, важкої ХСН і гіпотензії (особливо після інфаркту міокарда), захворюваннях печінки і нирок, підвищеної чутливості. З обережністю їх призначають при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Крім того, хінідин не призначають при тромбоцитопенії, вагітності та глікозидній інтоксикації (витісняє дігосин з зв'язку з білками плазми і вдвічі підвищує концентрацію його вільної фракції, пригнічує, подібно серцевих глікозидів, Na^+ , K^+ -залежну АТФазу міокарда, підвищує надходження серцевих глікозидів в головний мозок і підсилює їх нейротоксичну дію).

Ів клас - блокатори натрієвих каналів, вкорочують ефективний рефрактерний період

Мембраностабілізуючі засоби ІВ класу лідокаїн і фенітоїн перешкоджають виникненню і прогресу шлуночкових форм аритмії.

- Уповільнюють спонтанну деполяризацію в фазі 4 (блокують інактивовані і відкриті натрієві канали).

- Не змінюють (лідокаїн) або прискорюють (фенітоїн) наростання деполяризації в фазі 0.

- Укорочують ЕРП, підвищуючи вихід іонів калію в фазах 2 і 3.
- Припиняють циркуляцію хвилі збудження, так як усувають зону «функціонального» блоку в основному провідному шляху.

Антиаритмічні засоби ІВ класу надають переважний вплив на шлуночки. Відомо, що в шлуночках потенціали дії мають більшу тривалість, реполяризація протікає повільно, тому натрієві канали довго відкриті і інактивовані.

Засоби ІВ класу не порушують проведення потенціалів дії по серцю і не знижують скоротливості міокарда. Провідність натрієвих каналів після блоку відновлюється швидко. Лідокаїн має властивості місцевого анестетика, фенітоїн є протиепілептичним засобом.

Лідокаїн при прийомі всередину піддається інтенсивній пресистемній елімінації (біодоступність - 15-35%). Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація в крові досягається «на кінці голки», при внутрішньом'язовому введенні - через 5-15 хв. У крові 50-80% молекул пов'язано з білками. Добре проникає через плаценту (в крові новонародженого концентрація досягає 40-55% рівня в крові матері).

При одноразовому введенні елімінація лідокаїну з крові відбувається в 2 етапи.

- Спочатку концентрація швидко знижується в результаті перерозподілу в скелетні м'язи і жирову тканину (період напівелімінації - 8 хв).
- Потім концентрація знижується повільно внаслідок біотрансформації в печінці (період напівелімінації - 100-120 хв).

Лідокаїн вливають внутрішньовенно (спочатку у вигляді болусу, потім крапельно) для невідкладної терапії шлуночкової тахікардії та екстрасистолії, вводять внутрішньом'язово для профілактики фібриляції шлуночків при інфаркті міокарда та глікозидної інтоксикації.

Небажані ефекти лідокаїну: артеріальна гіпотензія, головний біль, запаморочення, сонливість, погіршення перебігу серцевої недостатності. При швидкому внутрішньовенному вливанні лідокаїну можливий розвиток судом.

Лідокаїн протипоказаний при синдромі слабкості синусового вузла, брадикардії, атріовентрикулярної блокади II-III ступеня, гіпотензії, захворюваннях печінки і нирок, індивідуальної непереносимості. З обережністю його призначають хворим на міастенію, епілепсію, психічні розлади, а також амбулаторно особам, професійна діяльність яких вимагає високої психічної і рухової активності.

Фенітоїн блокує інактивовані натрієві канали, прискорює проведення потенціалів дії по серцю, посилює скоротувальну функцію міокарда. Зменшує центральний симпатичний вплив на серце.

Фенітоїн застосовують при шлуночкових аритміях, що виникла на тлі глікозидної інтоксикації, загальної анестезії, катетеризації серця і коронарографії, а також при вродженому синдромі подовженого інтервалу Q-T, якщо не ефективні β -адреноблокатори.

Фенітоїн протипоказаний при захворюваннях печінки, нирок, серцевої недостатності, міастенії, вагітності, виснаженим хворим.

I с клас - блокатори натрієвих каналів, які надають різноспрямований вплив на ефективний рефрактерний період

Антиаритмічні засоби цієї групи - морацизин, етацизин і пропафенон - блокують відкриті та інактивовані натрієві канали.

Морацизин - структурний аналог антипсихотичних засобів, ω -похідне фенотіазину, має також властивості антиаритмічного засобу ІВ класу. Не порушує скоротливість міокарду, хоча тривалий час блокує відкриті та інактивовані натрієві канали, володіє помірними коронаророзширювальний, спазмолітичні, гіпотензивні та антихолінергічні властивості. До недоліків морацизин можна віднести виражену пресистемну елімінацію і в зв'язку з цим низьку (38-50%) біодоступність, а також коротка дія (період напівелімінації - 0,7-4,1 год). Один із метаболітів морацизину володіє антиаритмічною активністю.

Морацизин вводять внутрішньовенно і внутрішньом'язово для купірування пароксизмальної шлуночкової тахікардії та приймають всередину для профілактики рецидивів цієї форми аритмії. Він добре переноситься, хоча зрідка викликає запаморочення, головний біль, оніміння мови, свербіж шкіри, біль в епігастральній ділянці, має слабкі аритмогенні властивості. При внутрішньом'язовому введенні можлива місцева хворобливість, неприпустимо підшкірне введення. Морацизин протипоказаний при слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, кардіогенному шоці, інфаркті міокарда. Інтервал між прийомами морацизину і антидепресантів групи інгібіторів МАО повинен становити не менше 2 тижнів.

Етацизин близький за хімічною будовою і ефектів до морацизину. За механізмом дії його можна віднести до ІС і IV класів, так як він блокує натрієві і кальцієві канали. Етацизин подовжує час проведення потенціалів дії і рефрактерний період в передсерді, атріовентрикулярному вузлі, системі Гіса-Пуркінє.

Етацизин призначають всередину і внутрішньовенно при пароксизмальній фібриляції передсердь, суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистолій, пароксизмальної і постійної шлуночкової тахікардії, в тому числі при синдромі Вольффа-Паркінсона-Уайта. Період напівелімінації і тривалість терапевтичного ефекту становлять 2,5 год.

Пропафенон являє собою суміш D- і L-стереоізомерів. Блокує натрієві і калієві канали в передсердях і шлуночках з повільним відновленням провідності після блоку. D-ізомер є антагоністом β -блокаторів, що забезпечує 40% антиаритмічної дії. Вкорочує ЕРП в провідних шляхах і подовжує його в скорочувальному міокарді. Уповільнює проведення потенціалів дії в основних і додаткових шляхах передсердь, атріовентрикулярному вузлі і шлуночках.

Пропафенон призначають всередину при тріпотінні і фібриляції передсердь пароксизмального типу, пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії, обумовленої синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта. Пропафенон менш ефективний при шлуночкових аритміях у пацієнтів з нестабільною стенокардією, кардіосклерозом, після трансмурального інфаркту міокарда.

Побічні ефекти Етацизину і пропафенону - блокади і аритмогенна дія (збільшують частоту скорочень шлуночків при тріпотінні і фібриляції передсердь, викликають шлуночкову тахікардію типу «піруета», що підвищує летальність). Вони також погіршують перебіг ХСН, викликають диспепсичні розлади, запаморочення, головний біль, порушують смакові відчуття і зір. Етацизин погіршує коронарний кровотік. Пропафенон пригнічує ізофермент 2D6, як β -адреноблокатор може викликати брадикардію і бронхоспазм.

Антиаритмічні засоби ІС класу протипоказані при слабкості синусового вузла, синоатріальна блокаді II ступеня, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня, блокаді внутрішньошлуночкової провідної системи, кардіогенному шоку, тяжкій серцевій недостатності, гіпотензії, порушення функцій печінки та нирок. Обережність необхідна при атріовентрикулярній блокаді I ступеня, неповній блокаді ніжок пучка Гіса і волокон Пуркінє.

II клас - β -адреноблокатори

β -адреноблокатори усувають аритмогенний вплив катехоламінів при багатьох патологічних станах. Засоби цієї групи, блокуючи β -адренорецептори, змінюють електрофізіологічні процеси в синусному вузлі, передсердях, атріовентрикулярному вузлі і шлуночках.

- Уповільнюють спонтанну деполяризацію в фазі 4 (блокують керовані β -адренорецепторами іонні канали).
- Уповільнюють наростання потенціалу дії в фазі 0.
- Гальмують ранню і пізню слідову деполяризацію.
- Обмежують енергозабезпечення фібриляції шлуночків.
- Припиняють циркуляцію хвилі збудження в атріовентрикулярному вузлі.

Як антиаритмічні засоби найбільше значення мають:

- β -адреноблокатори з мембраностабілізуючою дією (пропранолол);
- кардіоселективні β_1 -адреноблокатори (бетаксоллол, бісопролол, метопролол, есмолол).

Антиаритмічну дію більш виражено у ліпофільних β -адреноблокаторів, тим більше що вони перешкоджають розвитку гіпокаліємії.

У великих дозах β -адреноблокатори прямо блокують кальцієві і натрієві канали мембран. Така мембраностабілізуюча дія є особливо актуальним у пропранололу. β -адреноблокатори знижують ЧСС, уповільнюють проведення потенціалів дії по провідній системі серця, нормалізують кисневий запит міокарда.

β -адреноблокатори застосовують для купірування і курсового лікування синусової тахікардії, тріпотіння передсердь, тахісistolічної форми фібриляції передсердь, тахікардії з атріовентрикулярного вузла (пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії), суправентрикулярної і шлуночкової екстрасistolії. Висока ефективність β -адреноблокаторів відзначається при аритмії у хворих на ІХС, пролабуванням мітрального клапану, гіпертрофічною кардіоміопатією, тиреотоксикозом, ревматизмом, а також на тлі вроджених і набутих синдромів подовження інтервалу Q-T і при глікозидній інтоксикації.

Для отримання швидкого ефекту β -адреноблокатори вводять внутрішньовенно повільно, розчинивши в 10-20 мл 5% розчину глюкози. Антиаритмічна дія розвивається або миттєво (тахікардія з атріовентрикулярного вузла), або через 20-60 хв. Для підтримуючої терапії β -адреноблокатори призначають всередину. Стійкий терапевтичний ефект розвивається через 3-6 діб.

Есмолол використовують у кардіохірургії. Цей β -адреноблокатор послаблює негативні реакції на інтубацію і екстубацію трахеї, купірує ПЕРІОПЕРАЦІЙНУ суправентрикулярну тахікардію. При операціях на працюючому серці без штучного кровообігу (аортокоронарне шунтування) есмолол, знижуючи ЧСС (до 50 в хвилину) і середній АТ (менше 80 мм рт.ст.), попереджає розвиток післяопераційної кровотечі, зводить до мінімуму ризик ішемії міокарда в момент стискання коронарної артерії.

При синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта β -адреноблокатори протипоказані, так як вони не впливають на швидкість проведення потенціалів дії в додаткових шляхах, що підсилює антидромну суправентрикулярну тахікардію.

III клас - блокатори калієвих каналів, що подовжують ефективний рефрактерний період

Основний засіб цієї групи - аналог тиреоїдних гормонів аміодарон. Це похідне бензофурану містить 37% йоду в молекулі, взаємодіє з рецепторами тиреоїдних гормонів в ядрі клітин, як ліпофільна речовина змінює функції ліпідного мікрооточення іонних каналів.

Аміодарон має широкий спектр антиаритмічної активності при суправентрикулярних і шлуночкових тахіаритміях.

- Уповільнює спонтанну деполяризацію в фазі 4 (блокує кальцієві і інактивовані натрієві канали).
- Подовжує ЕРП (пригнічує калієвий струм затриманого випрямлення в фазі 2, також блокує калієві канали в фазі 3).
- Порушує проведення потенціалів дії в кінцевих контактах клітин провідної системи.
- Неконкурентно блокує β -адренорецептори.
- Послаблює аритмогенну дію трийодтироніну.

Аміодарон зменшує частоту серцевих скорочень, уповільнює проведення потенціалів дії в передсердях, атріовентрикулярному вузлі, системі Гіса-Пуркінє і додаткових шляхах, не порушує скоротливості міокарда, розширює коронарні судини (неконкурентно блокує α -адренорецептори), знижує потребу серця в кисні, сприяє збереженню його енергетичних ресурсів (блокує β -адренорецептори), викликає помірну артеріальну гіпотензію. До аміодарону більш чутливі передсердя, тому при суправентрикулярних аритміях дія настає швидше.

Аміодарон погано всмоктується з кишечника і піддається інтенсивній пресистемній елімінації (біодоступність - 20-40%).

Для досягнення швидкої лікувальної дії аміодарон вводять внутрішньовенно крапельно в насичуючій дозі протягом 24 год. Підтримуюча доза складає приблизно половину насичуючої дози.

Понад 95% молекул аміодарону пов'язано з білками плазми. Після скасування антиаритмічний ефект зберігається протягом 10-150 діб.

Аміодарон вводять в вену і приймають всередину при синусовій тахікардії, тріпотінні передсердь, пароксизмальній і персистуючій (> 7 діб) формах фібриляції передсердь, тахікардії з атріовентрикулярного вузла (пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії), синдромі Вольффа-Паркінсона-Уайта, шлуночкової тахікардії і екстрасистолії, в тому числі у хворих гіпертрофічною кардіоміопатією і тяжкою серцевою недостатністю, в постінфарктному періоді, після кардіохірургічних операцій. У пацієнтів з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором аміодарон знижує частоту розрядів, не впливаючи на їх поріг, перешкоджає суправентрикулярній аритмії. Рідко аміодарон застосовують як антиангінальний засіб для курсової терапії стенокардії.

Переваги аміодарону - можливість призначення при аритмії у хворих на інфаркт міокарда і серцевою недостатністю, рідкісний розвиток аритмогенного ефекту, відсутність синдрому віддачі після припинення терапії.

При короткочасному застосуванні аміодарон нетоксичний. У +1752% пацієнтів, які тривалий час приймали аміодарон, виникають побічні ефекти: брадикардія, артеріальна гіпотензія, нудота, тремор, атаксія, гіпо- гіперфункція щитовидної залози, загострення бронхіальної астми, фотодерматоз (у 5% людей з'являється сіро-блакитний колір відкритих ділянок шкіри), порушення зору (райдужний німб по периферії поля зору, зрідка - катаракта через відкладення ліпофусцину в кришталику). Описані поодинокі випадки альвеоліту, фіброзу легенів і цирозу печінки, зумовлені утворенням вільних радикалів кисню під впливом аміодарону, прийнятого в дозі, що перевищує 400 мг / добу.

Аміодарон протипоказаний при брадикардії (ЧСС - менше 60 в хвилину), вагітності та грудному вигодовуванні. Його призначають з обережністю при атріовентрикулярній блокаді, бронхіальній астмі і захворюваннях щитовидної залози.

Антиаритміками III класу є також соталол і Нібентан.

Соталол являє собою оптично неактивну суміш ізомерів. З них L-ізомер блокує β -адренорецептори сильніше D-ізомерів. Обидва енантіомера, порушуючи калієвий струм затриманого випрямлення, уповільнюють реполяризацію в фазі 2 і подовжують ЕРП. Соталол зменшує ЧСС і уповільнює проведення потенціалів дії в атріовентрикулярному вузлі.

Застосовується при поєднанні фібриляції або тріпотіння передсердь і шлуночкових тахіаритмій, ефективний при аритмії на тлі ІХС.

Соталол на тлі гіпокаліємії може викликати шлуночкову тахікардію типу «піруета». Інші його побічні ефекти обумовлені блокадою β -блокатори. При припиненні терапії соталолом може розвиватися синдром віддачі.

IV клас - блокатори кальцієвих каналів

Іони кальцію беруть участь у багатьох фізіологічних процесах: скороченні міокарда, гладких м'язів кровоносних судин і внутрішніх органів, скелетних м'язів, виділення медіаторів і гормонів, секреції продуктів екзокринних залоз, агрегації тромбоцитів, діленні клітин. Іони кальцію виконують функції вторинних месенджерів, регулюючи поєднання потенціалу дії і ефекту.

Кальцієвий гомеостаз є необхідною умовою нормальної діяльності всіх клітин.

Розрізняють рецепторо- і потенціалозалежні кальцієві канали мембрани цитоплазми. Рецепторозалежні канали відкриваються при активації рецепторів, наприклад $\alpha 1$ -блокатори, н-холінорецепторів, NMDA-рецепторів.

Потенціалозалежні кальцієві канали відкриваються при деполіаризації мембрани. Вхід в клітини іонів кальцію служить пусковим механізмом для виділення цих іонів з внутрішньоклітинних депо.

Потенціалозалежні кальцієві канали мають білкову структуру і складаються з $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β - і γ -субодиниць. Потенціалозалежним сенсором служить $\alpha 1$ -субодиниця. Дану субодиницю блокують лікарські засоби.

У кардіології застосовують блокатори кальцієвих каналів L-типу (від англ. *Long-lasting*). Блокатор кальцієвих каналів серця похідне фенілалкіламіну верапаміл надає антиаритмічний, антиангінальний і антигіпертензивний ефекти. Блокатори кальцієвих каналів артерій і блокатор кальцієвих каналів серця і артерій дилтіазем застосовують як антиангінальний та гіпотензивний засоби.

Верапаміл блокує відкриті кальцієві канали міокарда (в міокарді висока частота потенціалів дії і тривалий відкритий стан кальцієвих каналів). Він володіє наступними механізмами антиаритмічної дії.

- Уповільнює розвиток потенціалів дії в синусному і атріовентрикулярному вузлах (фаза 0).
- Подовжує ЕРП, порушуючи вхід іонів кальцію в фазі 2 реполяризації.
- Підвищує поріг пізньої слідової деполіаризації.
- Перешкоджає циркуляції хвилі збудження в атріовентрикулярному вузлі.

Переважає вплив верапамілу на синусний вузол, передсердя і атріовентрикулярний вузол обумовлено електрофізіологічними властивостями

цих відділів серця. У синусному вузлі і передсердях потенціали дії обумовлені входом іонів кальцію, в атріовентрикулярному вузлі - входом іонів кальцію і натрію, в системі Гіса-Пуркін'є шлуночків виникають натрієві потенціали.

Верапаміл зменшує частоту серцевих скорочень, гальмує проведення потенціалів дії, ліквідує гіпоксію міокарда, так як знижує його потребу в кисні і покращує коронарний кровотік.

Верапаміл призначають при фібриляції передсердь і пароксизмальній реципрокній атріовентрикулярній тахікардії, а також при стабільній стенокардії та артеріальній гіпертензії.

Побічна дія верапамілу незначна. Іноді він викликає запаморочення, відчуття втоми, алергічні реакції, запор атонічного характеру. У великих дозах верапаміл викликає брадикардію, істотно порушує атріовентрикулярну провідність, знижує артеріальний тиск.

Верапаміл протипоказаний при брадикардії, синдромі слабкості синусового вузла, кардіогенному шоці, вираженій гіпотензії, інфаркті міокарда з атріовентрикулярною блокадою, синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта з антидромною шлуночковою тахікардією, в перші 3 міс вагітності і при годуванні грудним молоком.

Інші антиаритмічні засоби

Аденозин - природний нуклеозид, медіатор пуринаргічних синапсів. У серці активує метаботропні А1-рецептори, асоційовані через G-білки аденілатциклази, кальцієвими і калієвими каналами. Знижує активність аденілатциклази і синтез цАМФ, гальмує вхід іонів кальцію і підвищує вихід іонів калію в передсердях, синусному і атріовентрикулярному вузлах. Викликає гіперполяризацію і пригнічує автоматизм ектопічних вогнищ. Зменшення кальцієвої провідності подовжує рефрактерний період атріовентрикулярного вузла і пригнічує пізні слідові потенціали.

Аденозин зменшує частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність. Розширює аорту і каротидний синус, що може викликати минущу симпатичну активацію через ослаблення барорефлексу.

Антиаритмічний засіб аденозину фосфат швидко надходить в еритроцити і ендотелій судин, де інактивується аденозіндезамінази. Період напівелімінації - менше 10 с. Необхідно швидке вливання болюса в центральну вену, щоб аденозину фосфат встиг вчинити в серці ефект перш, ніж піддасться елімінації. Показаний при пароксизмах суправентрикулярної тахікардії, яка викликана круговою хвилею збудження, для купірування шлуночкової тахікардії, яка обумовлена пізньою слідовою депольаризацією. Аденозину фосфат використовують для діагностики коронарних синдромів, керованої гіпотензії під час хірургічних операцій.

Дія аденозину фосфату підсилюється при одночасному прийомі дипіридамолу (інгібітора аденозіндезамінази і захоплення аденозину клітинами), у пацієнтів з пересадженим серцем (внаслідок денерваційної

гіперчутливості). Метилксантини (кофеїн, теофілін, теобромін), блокуючи А1-рецептори, послаблюють антиаритмічний ефект аденозину фосфату. Це необхідно враховувати при терапії хворих, які вживають чай і кава.

Перевага аденозину фосфату перед іншими антиаритмічними засобами - короткочасні побічні ефекти через швидкої елімінації. Можлива асистолія протягом 5 с, фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія типу «піруета», артеріальна гіпотензія, почервоніння обличчя, запаморочення, відчуття здавлення і печіння в грудній клітці, задишка, бронхоспазм. Аденозину фосфат протипоказаний при слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді II-III ступеня. Його введення не рекомендується хворим на інфаркт міокарда, так як виникає небезпека синдрому коронарного обкрадання.

Магній блокує кальцієві канали, контролює внутрішньоклітинний вміст іонів калію, активність Na^+ , K^+ залежної АТФази і Ca^{2+} залежної АТФази, процеси біоенергетики. Послаблює аритмогенну дію серцевих глікозидів. Покращує коронарний кровотік, надає кардіопротективний вплив, знижує постнавантаження, АТ і агрегацію тромбоцитів.

Магнію сульфат вводять внутрішньовенно в дозі 1-2 г для купірування епізодів шлуночкової тахікардії типу «піруета» з подовженим інтервалом Q-T, аритмії при глікозидній інтоксикації. Антиаритмічна дія проявляється у пацієнтів з нормальним вмістом іонів магнію в крові.

Внутрішньовенне введення магнію сульфату може викликати пригнічення дихання і шок внаслідок гіпермагніємію (антидот - кальцію хлорид). Протипоказання до застосування - синоатріальна і атріовентрикулярна блокада.

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. З чим пов'язаний кардіотонічний ефект серцевих глікозидів?
 - А. Рефлекторним впливом на серце
 - В. Стимулювання Na^+ , K^+ -АТФази
 - С. Блокада Na^+ , K^+ -АТФази
 - Д. Блокада бета-адренорецепторів
 - Е. Непрямою активацією бета-адренорецепторів
2. До некардіальних ефектів серцевих глікозидів відносять:
 - А. Посилення ударного і хвилинного об'єму крові
 - В. Посилення венозного тиску
 - С. Зменшення тиску в судинах малого кола
 - Д. Посилення діастолічного тиску в шлуночках
 - Е. Діуретичний ефект
3. На фоні введення серцевих глікозидів на ЕКГ зниження зубця Т, інтервалу ST нижче за ізоелектричну лінію, зменшення комплексу QRS і збільшення зубця R будуть проявами ефекту :
 - А. «+» тонотропного
 - В. «+» інотропного
 - С. «-» хронотропного

- D. «-» дромотропного
E. «+» батмотропного
4. У хворого з хронічною серцевою недостатністю, який отримує дигітоксин, з'явився головний біль, нудота, ксантопія. Який засіб застосувати для зменшення симптомів інтоксикації?
- A. Налоксон
B. Дипіроксим
C. Бемегрид
D. Унітіол
E. Атропіну сульфат
5. Хворому з кардіогенним шоком ввели кардіотонік з групи неселективних адреноміметиків непрямої дії. Вкажіть препарат:
- A. Добутамін
B. Дофамін
C. Мілринон
D. Веснаринон
E. Рибоксин
6. Укажіть препарат з місцевоанестезуючою активністю для купірування постінфарктної шлуночкової аритмії:
- A. Лідокаїн
B. Анестезин
C. Верапаміл
D. Панангін
E. Анаприлін
7. Хворому на миготливу аритмію, в анамнезі якого бронхіальна астма, треба призначити протиаритмічний засіб. Який препарат з цієї групи протипоказаний хворому?
- A. Лідокаїн
B. Анаприлін
C. Верапаміл
D. Ніфедипін
E. Новокаїнамід
8. Який БКК показаний при тахіаритмії?
- A. Верапаміл
B. Ніфедипін
C. Цинаризин
D. Німодипін
E. Амлодипін
9. Хворий страждає на синусову брадіаритмію. Який з лікарських засобів йому доцільно призначити?
- A. Амiodарон
B. Атропіну сульфат
C. Новокаїнамід

Д. Дизопірамід

Е. Панангін

10. Укажіть антиаритмічний препарат, що має М-холіноблокуючу, α -адреноблокуючу, жарознижуючу, аналгезуючу дію:

А. Новокаїнамід

В. Хінідин

С. Аймалін

Д. Дифенін

Е. Етмозин

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Сіто! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛП "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 № 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>

